

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS
POR ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BETALACTAMASAS DE
ESPECTRO EXTENDIDO (BLEE) EN PACIENTES DEL HOSPITAL
METROPOLITANO DE QUITO, ECUADOR EN EL PERIODO DE JUNIO A
NOVIEMBRE DEL 2015”**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DE LA ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA**

DRA. GABRIELA FLORES

DIRECTOR:

DR. CARLOS NIETO

MEDICO INTERNISTA

06 DE JUNIO DEL 2016

Agradecimientos

A mi inspiración más grande, mi esposo David y mi hija Julia.

Tabla de contenido

AGRADECIMIENTOS	2
RESUMEN	5
ABSTRACT	8
CAPITULO I:	10
1. INTRODUCCIÓN	10
2. JUSTIFICACIÓN	12
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	14
1. ENTEROBACTERIAS	14
1.1 Estructura y Patogenia.....	14
2. BETALACTÁMICOS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA	16
3. BETALACTAMASAS.....	16
3.1. BETALACTAMASAS CROMOSÓMICAS Y PLÁSMIDAS ⁽⁸⁾	18
3.2. BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO	20
CAPITULO III: METODOLOGÍA	35
OBJETIVOS	36
HIPÓTESIS:	37
METODOLOGÍA.....	37
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	40
RECOLECCIÓN DE DATOS	40
MANEJO ESTADÍSTICO	40
ASPECTOS BIOÉTICOS	41
ASPECTOS ADMINISTRATIVOS	41
CAPITULO IV: RESULTADOS	42
CAPITULO V: DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	50
BIBLIOGRAFÍA	68
ANEXOS	53

Lista de Tablas y Figuras

Figura1: Estructura de la Bacteria Gram negativa

Figura 2: Método del disco combinado.

Tabla no. 1: Operacionalización de variables

Tabla no. 2: Factores de Riesgo asociados a IVU por BLEE (datos sociodemográficos)

Tabla no. 3: Factores de Riesgo asociados a IVU por BLEE (

Tabla no. 4: Microorganismos asociados a IVU por BLEE

Tabla no. 5: Tipo de antibiótico usado los últimos tres meses en el grupo BLEE

Lista de Gráficos

Gráfico no. 1: Pacientes con Infección Urinaria por BLEE Hospital Metropolitano

Gráfico no. 2: Servicio consultado por cuadro de IVU por BLEE.

Gráfico no. 3: Tipo de bacteria cultivada en IVU por BLEE

Resumen

Antecedentes:

La infección de vías urinarias (IVU) es la segunda patología más frecuente de origen infeccioso después de las relacionadas con las vías respiratorias siendo la *Escherichia Coli* causante del 80% de las mismas. Las IVU complicadas suelen relacionarse con microorganismos resistentes a varios tipos de antibióticos, siendo las enterobacterias, especialmente *Escherichia Coli* y *Klebsiella Pneumoniae* las principales.

Usualmente los antibióticos utilizados son betalactámicos, pero también han sido utilizados trimetoprim/sulfametoxazol y las fluoroquinolonas del tipo ciprofloxacina y norfloxacina. La prevalencia de *Escherichia coli* resistente a los antibióticos de primera línea fuera del ambiente hospitalario es cada vez más frecuente. Las bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) no solo son resistentes a penicilinas y cefalosporinas sino que también pueden desarrollar resistencia cruzada a otros grupos antibióticos como aminoglucósidos, fluoroquinolonas y sulfas, lo cual limita las opciones terapéuticas y aumenta el riesgo de fracaso terapéutico. Los únicos β -lactámicos que mantienen actividad contra las BLEE son los carbapenémicos (imipenem- meropenem).

Los factores de riesgo asociados a IVU por enterobacterias productoras de BLEE han sido ampliamente estudiados, entre los cuales se han reportado: enfermedades severas (diabetes mellitus, Inmunosupresión), hospitalización prolongada, permanencia prolongada en UCI, procedimientos invasivos (biopsia, resección prostática transuretral), presencia de catéteres intravasculares, nutrición parenteral total, ventilación mecánica, catéteres urinarios, ser adulto mayor o residencia en asilos, hemodiálisis, desnutrición, cirugía abdominal de emergencia, presencia de tubo de gastrostomía o yeyunostomía, uso previo de antibióticoterapia, residencia en asilo.

Objetivo:

Valorar la asociación entre los factores de riesgo en pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de IVU por Enterobacterias con betalactamasas de espectro extendido (BLEE) que acudieron al Hospital Metropolitano durante los meses de junio a noviembre del 2015.

Métodos:

La muestra tomada fue el universo de pacientes. Los datos fueron recolectados a través de revisión de la historia clínica. Se mostró la sensibilidad y resistencia antibiótica de acuerdo a los resultados del antibiograma. Los resultados se analizaron y graficaron en hoja de cálculo de Microsoft Excel y SPSS.

Resultados:

En el estudio se incluyeron 515 pacientes que presentaron infección urinaria durante el periodo analizado, de los cuales el 411 (79.81%) de pacientes presentaron IVU por microorganismo sensible y 104 (20.19%) presentaron infección por organismo productor de BLEE. El 80% de la muestra total pertenecieron al género femenino. Se encontraron dos picos de edad en los pacientes diagnosticados, el primero a los 44 años y el segundo a los 72 años. En cuanto a la residencia de los pacientes; el 5.8% perteneció a un lugar rural, mientras que el 94,2% correspondió a la zona urbana. El 44,2 % de los pacientes fueron diagnosticados durante la valoración por consulta externa. El 55.22% (37 pacientes) del total del grupo BLEE recibieron antibioticoterapia previa en los últimos 3 meses, en comparación al 2.23% (9 pacientes) de aquellos del grupo NO BLEE.

Respecto al tipo de antibiótico previo empleado; el 56.7% (21 pacientes) recibieron fluoroquinolonas; ciprofloxacina a la cabeza seguido de moxifloxacina. El 18.9% (7 pacientes) recibieron amoxicilina/ácido clavulánico y el 16.21% (6 pacientes) recibieron cefuroxima. Las dos principales comorbilidades metabólicas fueron diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica. 3 pacientes padecían de enfermedad oncológica concomitante. 3 pacientes en nuestro estudio presentaron trastornos neurológicos (ECV y Parkinson). 6 pacientes presentaban trastornos inmunológicos (LES-AR). Se evidenció 1 paciente en estado de gravedad. El 7,70% (8 pacientes) presentaron antecedente de hospitalización previa en los últimos tres meses, ameritando colocación de catéter intravenoso. De estos, 3 pacientes se sometieron a procedimiento quirúrgico, además a 6 se les colocó sonda vesical y a dos se les colocó catéter doble “J”.

Un paciente estuvo admitido en Terapia Intensiva, el mismo que falleció. No se registraron pacientes con nutrición parenteral, ventilación mecánica, hemodiálisis o uso de sonda nasogástrica. Se identificaron 88 pacientes con *Escherichia Coli* BLEE, seguido de 11 casos de *Klebsiella Pneumoniae* BLEE. Se encontraron 5 casos por microorganismos AMP-C: (*C. Freundii*, *E. aerogenes*, *P. Rettgeri*, *S. Marcenses*, *K. Ornythinolytica*). La ciprofloxacina presentó un 24% de sensibilidad, mientras que la gentamicina presentó un 56,7%. Por su parte la Piperacilina/Tazobactam resultó sensible en un 96.2% mientras que la Amikacina así como los Carbapenémicos presentaron una sensibilidad del 100%. Los cultivos se realizaron con el método de doble disco y se realizaron contajes de concentración inhibitoria mínima (CIM), sin embargo estos no se registraron en los informes de urocultivos a menos que existiere un CIM que permitiera el desescalamiento del uso de antibiótico.

Conclusiones:

La producción de BLEE por enterobacterias en pacientes del Hospital Metropolitano durante los meses de Junio a Noviembre del 2015 presentó una asociación estadísticamente significativa con factores como la edad, la presencia de enfermedades concomitantes como diabetes mellitus y litiasis urinaria, el uso previo de antibioticoterapia (fluoroquinolonas, amoxicilina y cefalosporinas), alteración de la inmunidad, hospitalización previa en los últimos 3 meses, permanencia en UCI, el uso de dispositivos como catéter intravenoso, sonda vesical y catéter doble J. La sensibilidad y resistencia guardan semejanza con lo reportado por otros países de Latinoamérica y resto del mundo.

PALABRAS CLAVES: Betalactamasas de espectro extendido, factores de riesgo, infección urinaria, Sensibilidad microbiana, Uso de antibiótico previo.

Abstract

Background:

Urinary tract infection (UTI) is the second most common disease of infectious origin after-related airway *Escherichia Coli* being the cause of 80% of them. Complicated UTIs usually associated with antibiotic-resistant microorganisms, with enterobacteria, especially *Escherichia Coli* and *Klebsiella pneumoniae* major.

Usually used are beta-lactam antibiotics, but have also been used trimethoprim / sulfamethoxazole and fluoroquinolones of ciprofloxacin and norfloxacin type. The prevalence of antibiotic-resistant *E. coli* frontline outside the hospital environment is increasingly common. Producing bacteria lactamases of extended spectrum (ESBLs) are not only resistant to penicillins and cephalosporins but can also develop cross-resistance to other groups antibiotics such as aminoglycosides, fluoroquinolones and sulfa drugs, limiting treatment options and increases the risk of treatment failure . Beta-lactams only maintaining activity against ESBL are carbapenems (imipenem, meropenem).

Risk factors associated with IVU for producing Enterobacteriaceae ESBL have been studied by some groups in the world, among which have been reported: severe diseases (diabetes mellitus, immunosuppression), prolonged hospitalization, prolonged stay in the ICU, invasive procedures (biopsy , RTU) presence of intravascular catheters, total parenteral nutrition, mechanical ventilation, urinary catheters, elderly, hemodialysis, malnutrition, emergency abdominal surgery, presence of gastrostomy tube or jejunostomy, previous use of antibiotic therapy, asylum residence.

Objective:

This work is a transversal, analytical, observational study to assess the association of these risk factors in patients older than 18 years diagnosed with IVU for Enterobacteriaceae with extended spectrum betalactamases attending the Metropolitan Hospital during the months of June to November 2015.

Methods:

The sample was the universe of patients. Data were collected through review of the clinical history. sensitivity and antibiotic resistance according to the results of susceptibility testing is displayed. The results will be analyzed and graphed in Microsoft spreadsheet Excel and SPSS.

Results:

In the study 515 patients who had urinary infection during the study period, of which 411 (79.81%) of patients had IVU by sensitive microorganism and 104 (20.19%) presented infection ESBL producer organization included. 80% belonged to the female gender. two peaks of age diagnosed patients, one at 44 and another at 72 found. Only 5.8% of patients reside in a rural place, while 94.2% are in the urban area. 44.2% of patients were diagnosed during outpatient valuation. Most patients were diagnosed during the month of November (31.70%) followed by the month of June (25%). The 55.22% (37 patients) of total ESBL group received prior antibiotic therapy in the last 3 months, compared to 2.23% (9 patients) of those of the NO group ESBL.

Regarding the type of prior antibiotic used; 56.7% (21 patients) received quinolones; Ciprofloxacin to the head followed by moxifloxacin. 18.9% (7 patients) received amoxicillin / clavulanate and 16.21% (6 patients) received cefuroxime. The two main metabolic comorbidities were diabetes mellitus and chronic renal failure. 3 patients had concomitant oncological disease. 3 had neurological disorders (CVD and Parkinson). 6 patients had immune disorders (LES-AR). One patient was evident in gravid state. 7.70% (8 patients) had history of previous hospitalization in the last three months, meriting intravenous catheter placement. Of these, 3 patients underwent surgical procedure also resulted in 6 carriers urinary catheter and two double catheter J.

Only one patient remained in intensive care, the same who died. No patients with parenteral nutrition, mechanical ventilation, hemodialysis or use of nasogastric tube were recorded. 88 patients with ESBL E. COLI, followed by 11 cases of ESBL Klebsiella pneumoniae were identified. 5 cases were found by microorganisms AMP-C: (C. freundii, E aerogenes, P.Rettgeri, S. Marcenses, K. Ornythinolytica). Ciprofloxacin present only 24% sensitivity, 56.7% gentamicin. Meanwhile Piperacillin / Tazobactam resulted in a 96.2% sensitive and amikacin and carbapenems in 100%. The cultures were performed using the method of double disc counts CIM however these were not recorded in the reports unless urine cultures that may exist CIM allowing the use of a lower echelon of ATB were performed.

Conclusions:

ESBL production by enterobacteria in patients Metropolitan Hospital during June November 2015 had statistically significant association with age, presence of diabetes mellitus and urolithiasis, prior use of antibiotics (quinolones, amoxicillin and cephalosporins), impaired immunity, previous hospitalization last 3 months, stay in ICU, use of intravenous catheter, urinary catheter and double J catheter sensitivity and resistance are reminiscent of that reported by other countries in Latin America and elsewhere.

CAPÍTULO I:

1. INTRODUCCIÓN

Las betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son enzimas que confieren resistencia frente a la mayoría de antibióticos betalactámicos, incluyendo penicilinas y cefalosporinas. Se han encontrado exclusivamente en organismos Gram –negativos, como *Klebsiella Pneumoniae*, *Klebsiella Oxytoca* y *Escherichia Coli*.⁽¹⁾ Su presencia puede observarse en todo el mundo en infecciones tanto hospitalarias como adquiridas en la comunidad. “Una parte sustancial de infecciones por *Escherichia Coli* productora de betalactamasas de espectro extendido ahora ocurre en pacientes sin factores de riesgo relacionados a cuidados de salud en E.E.U.U”.⁽¹⁾

Estos organismos pueden ser difíciles de identificar en varios laboratorios, generando una posible prevalencia subestimada. Los carbapenémicos son los antimicrobianos por elección indicados para infecciones causadas por estas bacterias.⁽²⁾

Recomendaciones recientes del EUCAST (Comité Europeo para el estudio de susceptibilidad antimicrobiana) señala que los resultados de susceptibilidad para cefalosporinas y carbapenemasas podrían reportarse como positivos aún para bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido. EL CLSI (Instituto Estándar Clínico y de Laboratorio) también apoya dicho resultado, pero con puntos de corte más altos para ceftazidima y cefepime que los del EUCAST.^{(4) (p6)} Sin embargo existen estudios en los cuales revelan altas tasas de resistencia a cefalosporinas.⁽²⁾

¹ Doi Y, Park YS, Rivera JI, et al. (2013). Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis*, 2013; 56(5), p.641.

² Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, Azap OK, Arpin C, Pascual A, Livermore DM, Garau J, & Carmeli Y. (2009). A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*, 2009; 49(5), p.682.

Los factores de riesgo asociados a IVU por enterobacterias productoras de BLEE han sido estudiados por algunos grupos en el mundo, entre los cuales se han reportado: enfermedades severas (diabetes mellitus, Inmunosupresión), hospitalización prolongada, permanencia prolongada en UCI, procedimientos invasivos (biopsia, RTU) presencia de catéteres intravasculares, nutrición parenteral total, ventilación mecánica, catéteres urinarios, seradulto mayor, hemodiálisis, desnutrición, cirugía abdominal de emergencia, presencia de tubo de gastrostomía o yeyunostomía, uso previo de antibióticoterapia, residencia en asilos.⁽¹⁾

Durante la última década se ha observado una serie de cambios en la epidemiología de las enterobacterias productoras de BLEE. Mientras que en años anteriores la mayoría de las BLEE eran del tipo Temoniera “TEM” o Sulfhidrido “SHV”⁽²⁾, actualmente las más frecuentes en la mayoría de los países, incluyendo Ecuador, son las CTX-M. Esta variación refleja ciertas dificultades para su detección, especialmente cuando se utiliza ceftazidima como único marcador.⁽³⁾

En nuestro país existe escasa información acerca de la carga clínica y económica de pacientes con infecciones causadas por microorganismos multirresistentes (MMR), son pocos los estudios multicéntricos realizados.⁽³⁾

En cuanto a las medidas de control de la diseminación de BLEE, la eficacia del aislamiento de contacto y la actuación frente a pacientes colonizados por dichos

¹ Lascols C, Hackel M, Hujer AM, Marshall SH, Bouchillon SK, Hoban DJ, Hawser SP, Badal RE, & Bonomo RA. (2012, Feb 8.). Using nucleic acid microarrays to perform molecular epidemiology and detect novel β -lactamases: a snapshot of extended-spectrum β -lactamases throughout the world. J Clin Microbiol, 50(5), pp.1632-9.

² Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, Azap OK, Arpin C, Pascual A, Livermore DM, Garau J, & Carmeli Y. (2009). A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. Clin Infect Dis, 2009; 49(5), p.682.

³ Lascols C, Hackel M, Hujer AM, Marshall SH, Bouchillon SK, Hoban DJ, Hawser SP, Badal RE, & Bonomo RA. (2012, Feb 8.). Using nucleic acid microarrays to perform molecular epidemiology and detect novel β -lactamases: a snapshot of extended-spectrum β -lactamases throughout the world. J Clin Microbiol, 50(5), pp.1632-9.

microorganismos no están claras, pero es incuestionable la necesidad de implementar un uso correcto y responsable de los antibióticos para evitar la expansión de cepas resistentes.⁽⁴⁾

2. JUSTIFICACIÓN

La consecuencia más importante de la resistencia bacteriana es el fracaso de la terapia antimicrobiana que aumentará la morbimortalidad, además de mayores costos debido al tratamiento alternativo y el incremento de la estancia hospitalaria, afectando de forma global a la calidad de vida del paciente.⁽⁴⁾

Por lo que se hace indispensable identificar aquellos factores que se relacionan con la presencia de una cepa del tipo BLEE para poder ofrecer el tratamiento específico lo antes posible.

La resistencia bacteriana en infecciones de origen intrahospitalario o adquiridas en la comunidad representa un severo problema de salud pública, puesto que habrán muchos pacientes que no podrán acceder a servicios de salud de calidad, dando como resultado un tratamiento poco eficaz que no genera el efecto deseado en el paciente, además de persistencia de la infección y resistencia al tratamiento actual, o una posible multiresistencia por variación en el genoma bacteriano.⁽⁴⁾

Es necesario conocer si las evidencias halladas en otros países sobre los factores de riesgo de bacterias productoras de BLEE, explican también la patogenia de nuestro

⁴ D'Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, & Rossolini GM. (2013, Mar 13). CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol*, 2013; 303(6-7), pp.305-17.

medio, lo cual nos ayudaría de gran manera para así adoptar prácticas preventivas al conocerse los factores asociados.⁽⁵⁾

Una terapéutica adecuada puede controlar la resistencia bacteriana y con ello en un futuro se podría aspirar a la disminución de la incidencia de cepas productoras de BLEE.⁽⁵⁾ Toda la información útil encontrada en varios estudios epidemiológicos nos motiva a realizar este tipo de investigaciones.

Se considera imperativa la implementación de la determinación de bacterias tipo BLEE como prueba de rutina concomitante al estudio de sensibilidad a antimicrobianos en todos los pacientes que tengan factores de riesgo asociados.

La rápida expansión del rol de las betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas en infecciones severas genera un grave problema de salud pública por la limitación en opciones antimicrobianas disponibles. La detección oportuna de estos organismos multiresistentes ofrece una gran solución para mejorar el screening del paciente y el control de infecciones tanto ambulatorias como nosocomiales.⁽⁵⁾

⁵ Bradford, PA.. (2001). Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clin Microbiol Rev, 14(4), p.933.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

1. ENTEROBACTERIAS

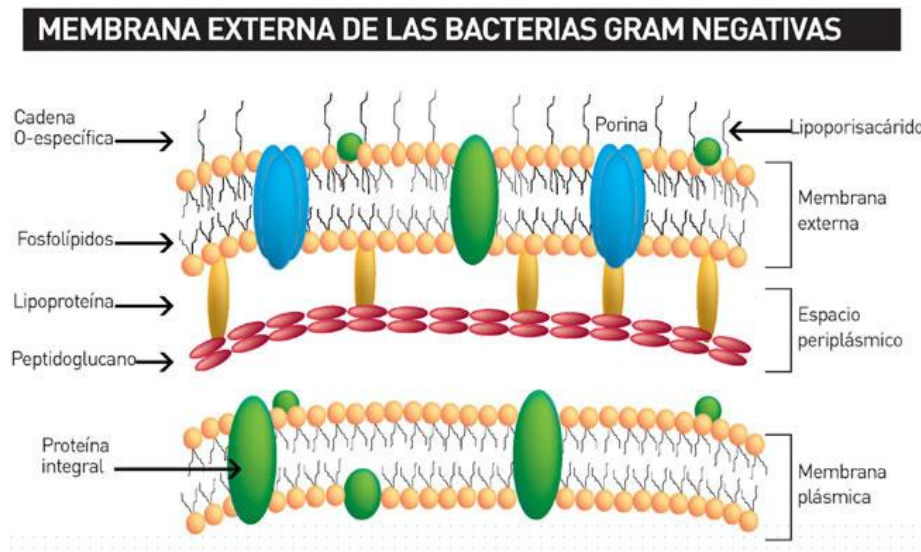
1.1 Estructura y Patogenia

La cubierta celular de las enterobacterias, al ser gram-negativas, es del tipo didermo y está constituida por:

- Membrana citoplasmática externa, formada por una capa de fosfolípidos con proteínas intercaladas
- Sobre ésta se sitúa una capa fina de peptidoglicano y entre ambas se encuentra el espacio o gel periplásmico, también llamado por algunos autores periplasma.
- Por encima se sitúa la membrana externa constituida por una bicapa de fosfolípidos intercalada con distintos componentes como el lipopolisacárido (LPS), lipoproteínas y porinas.
- Además en el caso específico de las enterobacterias, aparecen componentes como flagelos, fimbrias o pili y las adhesinas. ⁽⁶⁾

⁶ Doi Y, Park YS, Rivera JI, et al. (2013). Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. Clin Infect Dis, 2013; 56(5), p.641.

Figura1. Estructura de la bacteria Gram Negativa



Autor: Jeannete Zurita, Resistencia Bacteriana en el Ecuador, capítulo 5: Betalactamasas, 2010.

Entre estas proteínas hay algunas organelas complejas que irradian hacia el exterior: los flagelos, estructuras que se utilizan para la locomoción, las fimbrias, con función como adhesinas y los pili sexuales, que contienen plásmidos conjugativos y que las bacterias utilizan para mediar la transferencia conjugativa de ADN del plásmido.

Las Enterobacterias poseen cuatro antígenos importantes en su estructura:

- Antígeno H: es el antígeno flagelar, localizado en los flagelos, es termosensible.
- Antígeno K: es el antígeno capsular, formado por oligosacáridos o proteínas, puede interferir en la aglutinación del antígeno O.
- Antígeno O: es un antígeno somático, constituye la parte más externa del lipopolisacárido de la pared celular, formado por oligosacáridos, es termoestable y diverso entre miembros de la misma especie. ⁽⁶⁾

Antígeno F: fimbrias o pili.

2. BETALACTÁMICOS Y MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

Los betalactámicos son antibióticos de acción bactericida que actúan sobre la fase final de síntesis del peptidoglicano ⁽⁶⁾. Se desempeñan como sustratos competitivos de distintas enzimas participantes en la síntesis de membrana, esencialmente de las transpeptidasas denominadas proteínas fijadoras de penicilina (PBP). En presencia de antibiótico, las transpeptidasas hidrolizan el enlace amino del anillo betalactámico y se forma un éster estable entre el compuesto hidrolizado y un grupo hidroxilo de la serina del sitio activo de la enzima. Con ello se inhibe la transpeptidación, se desestabiliza la pared celular y finalmente se produce la lisis bacteriana mediada por autolisinas. La resistencia a betalactámicos está mediada por varios mecanismos:

- 1) Alteración de la diana (Penicillin Binding Proteins)
- 2) Disminución de la permeabilidad.
- 3) Mecanismos de eflujo o expulsión del antibiótico.
- 4) Inactivación enzimática por betalactamasas
 - a) Betalactamasas cromosómicas.
 - b) Betalactamasas plasmídicas.

La producción de betalactamasas, enzimas capaces de hidrolizar el enlace amino del anillo betalactámico, sería el principal mecanismo de resistencia en gramnegativos. ⁽⁷⁾

3. BETALACTAMASAS

⁷ Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho PL, Keness Y, Doi Y, Paterson D, & Woodford N. (2012, Mar 2). Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly?. J Antimicrob Chemother, 2012; 67(7), pp.1569-77.

Clasificación molecular de Ambler (Ambler 1980): En base a su estructura primaria han sido propuestas cuatro clases moleculares: La clase A (serinpenicilinasas), clase B (metaloenzimas), clase C (serin-cefalosporinasas) y clase D (serin-oxacilinasas). La clasificación molecular reconoce tres clases de serinenzimas y una de metaloenzimas.

- Clase A: Estas enzimas se encuentran tanto en bacterias gram-positivas como gramnegativas. Pueden ser de origen cromosómico o plasmídico. Estudios cristalográficos han demostrado que la estructura de la proteína es homóloga. El peso molecular de estas enzimas es alrededor de 25,000 daltons.
- Clase C: A este grupo pertenece las serina betalactamasas o llamadas ampC, las cuales tienen una estructura diferente a las serin-penicilinasas y serin-D-alanina carboxipeptidasas. Son proteínas de gran tamaño, el peso molecular de estas enzimas es alrededor de 39,000 daltons. Estas enzimas confieren resistencia a las oximinocefaloporinas, 7- α - metoxicefalosporinas y no son afectadas por los inhibidores que además de la serina contienen en el centro activo DD-transpeptidasas/carboxipeptidasas (conocida como penicilin-binding proteins PBPs).
- Clase D: A este grupo pertenecen las serin-oxacilinasas u OXA-1, especialmente activas frente a oxacilina. Oullette y cols demostraron en 1987 la relación entre la betalactamasa OXA-1 y otras secuencias de betalactamasas. El peso molecular de estas enzimas es alrededor de 30,000 daltons ⁽⁸⁾
- Clase B: Estas enzimas difieren de las otras betalactamasas en que usan el ión zinc, para unir el residuo histidina o cisteína con el grupo carboxilo de la unión

⁸ Gazin M, Paasch F, Goossens H, Malhotra-Kumar S, MOSAR WP2 & SATURN WP1 Study Teams. (2012, Jan 18). Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum- β -lactamase-harboring and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. J Clin Microbiol, 2012; 50(4), pp.1140-6.

amida de la Introducción 25 mayoría de las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. La segunda gran familia, la B, es más heterogénea, y en ella se distinguen tres grupos diferentes de metalo- betalactamasas, B1, B2 y B3. B1 y B3 englobarían enzimas con amplio espectro de acción que actuarían frente a la mayoría de los betalactámicos excepto monobactámicos, mientras que B2 son carbapenemasas las cuales presentan poca acción frente a penicilinas y cefalosporinas. Mientras que B1 y B3 presentan su máxima actividad cuando tienen dos átomos de Zn; B2 se inactiva cuando incorpora otro átomo de Zn. De acuerdo con la revisión de Frère y cols, 2005 la clasificación de Ambler está bien establecida y se puede mantener con unas observaciones. Las betalactamasas se pueden englobar en dos superfamilias: en la primera estarían incluidas la serin-betalactamasas, a este grupo pertenecen las clases A, C y D, siendo las clases A, C las más comunes. La otra superfamilia es la clase B que a su vez tendrá tres subfamilias de metaloenzimas: B1, B2 y B3.

3.1. BETALACTAMASAS CROMOSÓMICAS Y PLÁSMIDAS⁽⁸⁾

Los genes que codifican estas enzimas pueden encontrarse en el cromosoma de la bacteria o en segmentos de DNA extracromosómico, denominados plásmidos los cuales son los responsables de la diseminación de la mayor parte de las betalactamasas. Los genes que codifican algunas betalactamasas son transportados por transposones y muchos genes son encontrados en integrones, los cuales a menudo incluyen genes que confieren resistencia a otros antibióticos. Las principales betalactamasas responsables de la resistencia en los bacilos gram-negativos son la betalactamasa inducible AmpC

(clase C) y las betalactamasas plasmídicas de amplio espectro y de espectro extendido (BLEE -clase A).

Betalactamasas cromosómicas:

Muchas bacterias gram-negativas poseen betalactamasas cromosómicas que podrían derivar de las “penicillin binding proteins” (PBP) con las que comparte alguna homología. Su origen sería debido a la presión selectiva ejercida por los betalactámicos sobre microorganismos del suelo encontrados en el ambiente. Todas las enterobacterias excepto *Salmonella* spp., poseen una betalactamasa cromosómica la cual juega un papel importante tanto en la síntesis de la pared celular como en la protección de la bacteria frente a los antibióticos betalactámicos y además es responsable de la resistencia intrínseca dentro de cada especie. Las betalactamasas cromosómicas pueden ser de producción constitutiva (alto o bajo nivel) o inducible. Algunos microorganismos poseen betalactamasas antes del uso de los antibióticos como AmpC de enterobacterias. La razón de ello podría ser que estas enzimas juegan un papel importante en la síntesis del peptidoglicano o bien defienden a la bacteria frente a otras bacterias y hongos. *Escherichia coli* posee una betalactamasa AmpC constitutiva de bajo nivel, la cual no contribuye a la resistencia frente a los antibióticos betalactámicos. Por el contrario, *Pseudomonas aeruginosa* y otras enterobacterias principalmente *E. aerógenes* presentan una betalactamasa AmpC inducible. La producción de AmpC en ausencia del antibiótico inductor se mantiene en un estado reprimido y prácticamente no se produce debido a la acción de los genes reguladores (ampR, ampD, ampE, ampG). En presencia del antibiótico inductor estos mismos genes permiten la expresión de la enzima, lo que se denomina estado “desreprimido reversible”. Puede suceder que mutaciones en los

genes reguladores provoquen la expresión de grandes cantidades de la enzima constitutiva, es el denominado estado “desreprimido estable”, estos mutantes son resistentes a cefalosporinas de tercera generación, aztreonam, cefamicinas, penicilinas de amplio espectro e inhibidores de β -lactamasas.⁽⁹⁾

Betalactamasas plasmídicas:

Son diferentes a las betalactamasas cromosómicas, pero en algunos casos existe un solapamiento, como por ejemplo en el caso de SHV-1 que normalmente es una betalactamasa plasmídica pero en *Klebsiella pneumoniae* es cromosómica y la AmpC que puede presentarse en plásmidos.⁽¹⁰⁾ Las betalactamasas plasmídicas incluyen las betalactamasas de amplio espectro, las betalactamasas de espectro extendido, las betalactamasas resistentes a los inhibidores, las cefamicinas AmpC y las Carbapenemasas.

3.2. BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Las betalactamasas de espectro extendido son enzimas que confieren resistencia a la mayoría de antibióticos betalactámicos, incluyendo penicilinas y cefalosporinas. Su presencia puede observarse en todo el mundo en infecciones tanto hospitalarias como adquiridas en la comunidad.

⁹ Chiriboga, M,& Araujo, C (2012). “Nuevo Método alternativo para la detección de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*”. octubre, 10 del 2015, de UCE Sitio web: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/644/1/T-UCE-0006-28.pdf>

¹⁰ León , C, & Pacheco M.. (2010). “Epidemiología de infecciones por microorganismo BLEE en Hospital Voz Andes Quito entre 2004 – 2009”. octubre, 10 del 2015, de UAZUAY Sitio web: <http://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/40/1/08068.pdf>

Las betalactamasas de espectro extendido se han encontrado de forma exclusiva en organismos gram-negativos, específicamente *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia* y *Shigella* spp⁽¹¹⁾

Son enzimas que abren el anillo betalactámico inactivando el antibiótico. El primer plásmido mediado por betalactamasa en bacterias Gram-negativas fue descubierto en Grecia en 1960⁽¹¹⁾. Fue llamado TEM por el nombre del paciente en quien se identificaron dichos organismos (Temoniera). Subsecuentemente se encontró otra enzima de iguales características con variación en un solo aminoácido que resultó con el nombre de TEM- 2.

Inmediatamente posterior a la introducción de cefotaxima en Europa, cepas resistentes de *Klebsiella Pneumoniae* aparecieron en Europa. La enzima responsable se llamó SHV (presencia de agentes sulfhídricos). Las Betalactamasas de espectro extendido TEM fueron descubiertas en Francia en 1984 y en Estados Unidos en 1988.⁽¹²⁾

La familia de Betalactamasas de espectro extendido es heterogénea. Sulfhidrilo “SHV” y Temoniera “TEM” resultaron de sustituciones de aminoácidos que permitieron espectros de enzimas más estrechos para atacar los nuevos oximino betalactámicos. Otros, como los miembros de la familia Cefotaximasas “CTX-M” representan adquisición de plásmidos de betalactamasas de espectro amplio originalmente

¹¹ Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, & Sader HS. (2013, Nov 18). Contemporary diversity of β -lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates producing the most prevalent β -lactamase groups. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014;58 (2), pp.833-8.

¹² Morrissey I, Hackel M, Badal R, et al.. (2013). A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals* (Basel), 2013; 6, p.1335.

determinadas por genes cromosómicos.⁽¹³⁾ En general tienen actividad en contra de sustratos oximino betalactámicos pero no pueden atacar las cefamicinas (cefotaxima, cefotetan, cefmetazole) y carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem). También resultan generalmente susceptibles a inhibidores de betalactamasas como clavulanato, sulbactam y tazobactam.

Las infecciones comunitarias por Betalactamasas de espectro extendido se han reconocido como un importante problema clínico en Estados Unidos y Europa. Más aun, una porción sustancial de dichas infecciones, específicamente por *Escherichia Coli* BLEE se han observado en pacientes sin claros factores de riesgo asociados.

3.2.1. VARIEDADES DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

Betalactamasas TEM: Más de 200 tipos de enzimas TEM se han descrito, en base a diferentes sustituciones de aminoácidos cambiando la configuración de la enzima en posiciones 104, 164, 238 y 240. TEM-10, TEM-12, y TEM-26 son las más comunes en Estados Unidos.⁽¹⁴⁾

Betalactamasas SHV: Se conocen más de 160 variedades, distribuidas de forma global, los más comunes cambios en aminoácidos en esta familia son en las posiciones 238 y 240. SHV-5 and SHV-12 son las más comunes.

Betalactamasas CTX-M: Estas enzimas adquieren su nombre por su gran actividad en contra de cefotaxima en comparación de otros betalactámicos (ceftazidima, ceftriaxona o cefepime). Contrariamente a aparecer por mutación, representan ejemplos de

¹³ Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, & Jones RN. (2014). Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents*, 2014; 43, p.328.

¹⁴ Gales AC, Castanheira M, Jones RN, & Sader HS. (2012). Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012; 73, p.354.

adquisición de genes de betalactamasa por plásmidos normalmente encontrados en el cromosoma de especies *Kluyvera*, un raro grupo de organismos comensales patogénicos.

Se han descrito más de 130 CTX-M, se han encontrado en diferentes Enterobacterias como Salmonella, con elevada prevalencia en Estados Unidos.⁽¹⁴⁾

Betalactamasas OXA: Es una betalactamasa mediada por plásmidos que puede hidrolizar oxacilina y penicilinas anti estafilocócicas relacionadas. Se han aislado sobretodo en Pseudomona Aeruginosa en países como Turquía y Francia. Existen reportes de OXA betalactamasas con actividad carbapenemasa. Son pobremente inhibidas por clavulanato.

3.2.2 DETECCIÓN DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO POR LABORATORIO

La detección de betalactamasas de espectro extendido se basa en la resistencia que confieren a los oximino betalactámicos (cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefepime) y a la habilidad de ser bloqueado por un inhibidor de betalactamasa.

La principal diferencia con las AmpC betalactamasas, es que estas últimas pueden proveer resistencia a los oximino betalactámicos, pero son resistentes a la inhibición por clavulanato y a cefamicinas (cefoxitin, cefotetan, cefmetazole).

Por su heterogeneidad, se debe probar su susceptibilidad a múltiples oximino betalactámico, ya que por ejemplo, muchas se detectan con ceftazidima, mientras otras, como las CTX- M lo hacen con cefotaxima.

En el 2010, el “European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)” y en el 2015/2016 el “Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)” publicaron nuevas concentraciones mínimas inhibitorias y puntos de cohorte de discos de difusión para Enterobacterias. ⁽¹⁵⁾

Adicionalmente a las técnicas mencionadas existen otras para detección de Betalactamasas de Espectro Extendido:

- Sistemas Automáticos (Vitek, MicroScan, and BD Diagnostics), quien usa difusión de disco o técnicas de dilución. ⁽¹⁵⁾

¹⁵ CLSI Publishes New Antimicrobial Susceptibility Testing Standards, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015/2016. <http://clsi.org/blog/2015/01/08/clsi-publishes-new-antimicrobial-susceptibility-testing-standards/>

- La prueba del doble disco, en donde un disco con clavulanato localizado cerca de un disco con oximino betalactámico demuestra susceptibilidad a este último. (Ver Figura No. 2).

Figura 2. Metodo del disco combinado.

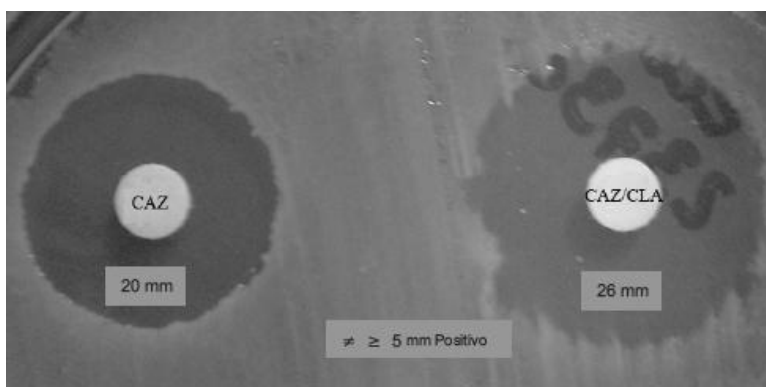


Figura 2.

Método del disco combinado, CAZ (disco de ceftazidima) CAZ/CLA (disco de ceftazidima con ácido clavulánico), una diferencia en el tamaño del halo de inhibición mayor o igual a 5mm se considera confirmatoria para la producción de BLEE.

Autor: Jeannete Zurita, Resistencia Bacteriana en el Ecuador, capítulo 5: Betalactamasas, 2010.

Indicaciones para solicitar CIM (concentración inhibitoria mínima):

- Métodos indicados cuando, además de la actividad inhibitoria, se quiere determinar también la actividad bactericida.
- Casos de presencia de resistencias microbianas inusuales
- Cuando existen reportes limítrofes con otros métodos, por ejemplo los de difusión en agar
- Cuando los otros tipos de métodos de estudio de susceptibilidad (dilución en agar), no son apropiados por el tipo de germen en cuestión.

3.2.3. EPIDEMIOLOGÍA Y CONTROL DE INFECCIÓN

Las Betalactamasas de espectro extendido se han encontrado a nivel mundial, tanto en especímenes hospitalarios como en muestras de la comunidad. La prevalencia varía de hospital en hospital y de país a país como vemos a continuación:

- En una muestra de más de 4600 *K. pneumonia* encontradas desde 1997 a 1999, el porcentaje de expresión fue mayor en América Latina (45%), el Oeste Pacífico (25%) y Europa (23 %) y menor en Estados Unidos y Canadá. (7.6 y 4.9 % respectivamente).⁽¹⁶⁾

- Porcentajes comparables para el fenotipo de Betalactamasas de Espectro Extendido en más de 12.8000 cultivos de *E.coli* fueron: América Latina (8,5%), Oeste Pacífico (7.9%), Europa (5,3%), Canada (4.2%).

- *Escherichia coli* productora de CTX-M es una causa cada vez más común de Infección Urinaria adquirida en la comunidad en mujeres jóvenes en los Estados Unidos, Europa Hong Kong e India.⁽¹⁷⁾

- En un estudio que aplicó tecnología de microensayo para identificar genes de Betalactamasas de espectro extendido en más de 1000 cultivos de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, and *P. mirabilis* a nivel mundial, las más comunes fueron CTX-M-15, CTX-M-14, and SHV-12.

Cuando la frecuencia de aislamiento de una betalactamasa de espectro extendido es alta en una misma institución por lo general compromete un solo tipo de enzima. Las clínicas de la comunidad y los centros de cuidado de ancianos también ha sido

¹⁶ Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, et al. (1999). Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA* ,1999; 281, p.517.

¹⁷ Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, et al. (2012). Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. *Clin Infect Dis*, 2012; 55, p.1505.

identificados como reservorios potenciales de *K. pneumoniae* y *E. coli* productoras de Betalactamasas de Espectro Extendido.

3.2.4 TRANSMISIÓN:

La información acerca de la transmisión de la infección por Betalactamasas de espectro extendido tanto dentro como fuera del hospital aun es limitada.

En un estudio observacional de un centro de cuidado de Suiza, se realizaron cultivos para Betalactamasas de espectro Extendido en pacientes que compartieron habitación de hospital por al menos 24 horas ($n = 133$) con pacientes con positividad para la infección ($n = 93$) (30). De esto se obtuvo que solo 7 contactos (5.3 %) obtuvieron colonización por dicho organismo. ⁽¹⁸⁾

Un estudio de otro centro de cuidado en Suiza reporto rangos elevados de transmisión por *E. Coli* productora de betalactamasa de espectro extendido (4 a 88 contactos expuestos a 40 pacientes índice) y 8.3% para *K. Pneumoniae* productora de betalactamasa de espectro extendido (7 a 24 contactos expuestos a 8 pacientes índice).

Adicionalmente se ha documentado contaminación de ambiente, comida y por animales con organismos Gram negativos productores de Betalactamasas de espectro extendido, como en ríos de ciudad y carne almacenada en supermercados, confirmando que esta última puede resultar un vector de transmisión.

3.2.5. FACTORES DE RIESGO PARA ADQUISICIÓN DE BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO

- Enfermedades severas (Diabetes Mellitus, Inmunosupresión).

¹⁸ Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, et al.. (2012). Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. Clin Infect Dis, 2012; 55, p.967.

- Hospitalización prolongada.
- Permanencia prolongada en UCI.
- Procedimientos invasivos
- Presencia de catéteres intravasculares.
- Nutrición parenteral total.
- Ventilación mecánica.
- Catéteres urinarios.
- Edades extremas de la vida
- Hemodiálisis
- Úlceras de decúbito.
- Desnutrición.
- Cirugía abdominal de emergencia
- Presencia de tubo de gastrostomía o yeyunostomía
- Uso previo de antibióticoterapia
- Residencia en asilos

Se reconocen como reservorios y vectores: la colonización de las manos del personal de salud, termómetros, geles de ultrasonografía, catéter de oxigenación, el jabón.^{17 18 19 20}

21

¹⁷ Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, et al. (2012). Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. Clin Infect Dis, 2012; 55, p.1505.

¹⁸ Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, et al.. (2012). Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. Clin Infect Dis, 2012; 55, p.967.

¹⁹ Madigan T, Johnson JR, Clabots C, et al. (2015). Extensive Household Outbreak of Urinary Tract Infection and Intestinal Colonization due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing Escherichia coli Sequence Type 131. Clin Infect Dis , 2015 Jul 1;61(1), pp.5-12.

3.2.6 OPCIONES TERAPÉUTICAS:

La única opción terapéutica indicada para infecciones causadas por Betalactamasas de Espectro Extendido es la familia de Carbapenémicos.⁽²⁰⁾

Estudios in vitro han demostrado que las Betalactamasas de Espectro Extendido varían en su susceptibilidad a diferentes oximino betalactámicos. Cultivos positivos para TEM y SHV suelen aparecer susceptible a Cefepime y Piperacilina Tazobactam, pero ambas drogas muestran una susceptibilidad disminuida mientras el inóculo sea de $10^{(5)}$ a $10^{(7)}$ organismos. Algunas CTX-M y OXA betalactamasas de espectro extendido son resistentes a cefepime a pesar de presentar un inóculo bajo.

Algunas betalactamasas de espectro extendido muestran resistencia mayor al promedio contra agentes como aminoglucosidos y fluoroquinolonas. Estas relaciones se ilustraron en una revisión de 85 episodios de bacteremia por *Klebsiella Pneumoniae* BLEE de doce hospitales de siete países. Todos los cultivos reportaron sensibilidad para Imipenem y Meropenem mientras que el 71% fue resistente a Gentamicina y 47% a Piperacilina-Tazobactam.

En este mismo estudio se demostró que el manejo con Carbapenémicos se asoció con una mortalidad menor que aquellos tratados con antibióticos no carbapenémicos.

²⁰ Korzeniewska E, & Harnisz M. (2013). Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive Enterobacteriaceae in municipal sewage and their emission to the environment. J Environ Manage, 2013; 128, p.904.

²¹ Simões RR, Poirel L, Da Costa PM, & Nordmann P. . (2010). Seagulls and beaches as reservoirs for multidrug-resistant *Escherichia coli*. . Emerg Infect Dis, 2010; 16, p.110.

²⁰ Korzeniewska E, & Harnisz M. (2013). Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive Enterobacteriaceae in municipal sewage and their emission to the environment. J Environ Manage, 2013; 128, p.904.

El tratamiento con imipenem y meropenem ha producido los mejores resultados en términos de sobrevida. Podemos ilustrar esta eficacia a través de un estudio prospectivo observacional de 85 pacientes con *Klebsiella Pneumoniae* BLEE en el cual de los 27 pacientes manejados con Monoterapia carbapenémica (imipenem en 24 y meropenem en 3), solo se presentó un fallecimiento en 14 días. Contrariamente a esto, existieron siete defunciones entre los once pacientes que no recibieron ningún antibiótico y cuatro defunciones de nueve pacientes en quienes se administró Piperacilina-Tazobactam.⁽²¹⁾

No existen diferencias claras en efectividad ente Imipenem y Meropenem. La elección entre uno y otro se basa predominantemente en sus perfiles de toxicidad en hospederos. Por ejemplo, Meropenem se prefiere en pacientes neurológicos o en embarazo por la posible toxicidad al sistema nervioso central y agresividad en el embarazo que se ha reportado con Imipenem.⁽²²⁾

Como Doripenem es un carbapenémico relativamente nuevo, la información clínica para su uso en infecciones por betalactamasas de espectro extendido aun es limitada pero se sugiere que es igualmente eficaz al imipenem o meropenem.

Ertapenem tiene la ventaja de ser una administración diaria En dos estudios retrospectivos de USA y Taiwan se reportó similar mortalidad entre uso de Ertapenem y Meropenem o Imipenem en pacientes con Infección por Betalactamasas de Espectro

²¹ Simões RR, Poirel L, Da Costa PM, & Nordmann P. . (2010). Seagulls and beaches as reservoirs for multidrug-resistant *Escherichia coli*. . *Emerg Infect Dis*, 2010; 16, p.110.

²² Poirel L, Potron A, De La Cuesta C, et al.. (2012). Wild coastline birds as reservoirs of broad-spectrum- β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in Miami Beach, Florida. *Antimicrob Agents Chemother* , 2012; 56, p.2756.

Extendido. Por lo general se reserve el uso de ertapenem para infecciones BLEE que no se asocien con sepsis severa, pueden ser de gran uso en paciente ambulatorios.⁽²³⁾

3.2.7. Estudios de alternativas de Carbapenémicos para BLEE

- a. Si bien la primera alternativa de tratamiento recomendada tanto de manera empírica como definitiva para el manejo de bacterias BLEE, son los Carbapenémicos, existen estudios, los cuales describen algunas alternativas terapéuticas ante la aparición de gérmenes resistentes a carbapemenasas, por tanto la necesidad de encontrar “terapias ahorradoras de Carbapenémicos” es fundamental.^{33 34}
- b. Es importante tomar en cuenta el perfil microbiológico, disponibilidad, toxicidad y seguridad de los distintos tipos de antibióticos tomados como alternativas terapéuticas, para selección de los mismos.
- c. Dentro de los distintos grupos de antibióticos descritos con una posible acción sobre gérmenes BLEE, se encuentran:
 - Cefepime, una cefalosporina de cuarta generación, la cual ha demostrado actividad in vitro contra gérmenes BLEE, sin embargo en distintos estudios comparándola con Carbapenémicos, se ha evidenciado que es importante determinar la concentración inhibitoria mínima para su utilidad clínica en los

²³ Reist M, Geser N, Hächler H, et al. (2013). ESBL-producing Enterobacteriaceae: occurrence, risk factors for fecal carriage and strain traits in the Swiss slaughter cattle population younger than 2 years sampled at abattoir level. . PLoS One, 2013; 8:e71725., p.:e71725.

³³ Hernández, A, García-Vázquez, E, Hernández-Torres, A, Ruiz, J, Yagüe, G, Herrero, JA, & Gómez, J.. (2011). Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. (Consultado octubre 10 del 2015), de SEQ Sitio web: <http://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>

³⁴ Díaz, MA, Hernandez J, Rodríguez-Baño J, & Pascual, A.. (2009). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Volume 27(9), pp.503–510.

pacientes, por ejemplo se hace hincapié en una CIM < 1 ug/mL para encontrar una respuesta favorable (Lee et al; 2013), y, en el caso de la utilidad en bacteremias secundarias a enterobacterias, se reporta la necesidad de una CIM < 2 ug/mL, para lograr un 97% de erradicación bacteriana en 1 día de tratamiento, por lo que, para estos casos en particular podrían considerarse como alternativas de manejo como “ahorradores de Carbapenémicos”(Siedner ,et al; 2014), por este motivo en el reporte del 2014 de la CLSI se modifica el valor de la CIM para susceptibilidad de < 8 ug/mL a 2 ug/mL (CLSI 2014).^{35 36 37}

- Aminoglucósidos, considerados antibióticos de espectro amplio, con una toxicidad renal, ótica y neuromuscular elevadas, con resistencia a gérmenes BLEE en EEUU descritas en aproximadamente 10% (Reuben, et al; 2006), no se recomienda su uso como monoterapia sino en combinación con Carbapenémicos (Lynch, et al; 2013),^{38 39} entre ellos la Amikacina ha demostrado una actividad contra *Klebsiella pneumoniae* de 90.4 % vs 34% de la Gentamicina, alcanzando concentraciones elevadas en orina, comparada con los otros representantes del grupo (Kim, et al; 2002).

- Betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas,

- Una de las combinaciones representativas de este grupo es Piperacilina/Tazobactam, con una actividad in vitro de 90% sobre *Klebsiella BLEE* (Reuben, et

³⁵ Velasco, M. Puerta, R. Mota, A. Canovas, J. Delgado-Iribarren, A. & Garcia, J.. (2009). Factores predictores de infección urinaria bacteriemia por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido. *Medicina Clinica*, 2010;134(9), pp.392-395.

³⁶ Jimenez, A. Alvarado, A. Gomez, F. Carrero, G. & Fajardo, C.. (2014). Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomedica*, Vol. 34 (2014), pp.16-
<http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v34s1/v34s1a03.pdf>

³⁷ Mendez-Fariño, Y. Caicedo-Ochoa, E. Guio-Guerra, S. Fernandez-Niño, D. Urrutia-Gomez, J. & Prieto, A.. (2016, Feb 28). Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia), durante 2010-2015. *Infectio*, 2015.12.001 , pp.1-5.

³⁸ Zurita Jeannete, Resistencia Bacteriana en el Ecuador, capítulo 5: Betalactamasas, pag 87 – 105, 2010.

³⁹ Lee, N. Lee, C. Huang, W. Tsui, K. (2012). Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: MIC Matters. *Clinical Infectious Diseases*, 56(4), pp.488-95

al; 2006), en cuanto a esta combinación se evidenció que no existía diferencia en la mortalidad comparada con el uso de Carbapenemicos en pacientes con infecciones por E. Coli BLEE y Klebsiella p. BLEE, como antibioticoterapia empírica, sin embargo la mayor parte de paciente acabaron recibiendo como tratamiento definitivo un carbapenémico (Konstantinos, et al; 2012), en la actualidad se encuentra en desarrollo el estudio MERINO (Harris ,et al;2015), el cual trata de demostrar la no inferioridad de Piperacilina/Tazobactam en el caso de bacteremias secundarias a infecciones por E.Coli y Klebsiella p. BLEE.^{40 41 42}

- Dentro de un nuevo grupo de combinaciones aprobadas el 2015 por la FDA para el uso en caso de infecciones en vías urinarias (pielonefritis), así como infecciones intraabdominales, se encuentran Ceftolazona / Tazobactam y Ceftazidima / Avibactam (FDA Press Release, Dec 2014)(FDA, Press Release Feb 2015).^{43 44}

- Fosfomicina trometamol, se ha evidenciado su utilidad para la mejoría sintomática en pacientes con cuadros de cistitis originadas por E.Coli BLEE, logrando en un 89.9% este beneficio (Falagas, et al; 2010). En base al reporte del CLSI, con una CIM < a 64 mg/L, se evidenció una susceptibilidad en los cultivos de 96.3% en el caso de E.Coli y 81.3% en el caso de Klebsiella pneumoniae con el uso de este antibiótico.⁴⁵

⁴⁰ Siedner,N.Galar,A.Gomez-Suarez,B.Kubiak,D. (2014). Cefepime vs Other Antibacterial Agents for the Treatment of Enterobacter Species Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 58(11), pp.1554–63.

⁴¹ Reuben,R.Ambrose,P. (2006). Extended-Spectrum b-Lactamases and Clinical Outcomes: Current Data. *Clinical Infectious Diseases* , 42:S, pp.164–72.

⁴² Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. (2013). Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum beta-lactamases and carbapenemases). *Expert Opin Pharmacother*. 14(2), pp.199-210.

⁴³ Konstantinos,V. Giannoula,T.Petros,R. (2012). Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum b-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* , 67, pp. 2793 –2803.

⁴⁴ Falgas,M.Kastoris,A.Kapaskelis,A. (2010). Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* , 10(1), pp.43-50.

⁴⁵ Oliva,M.Rekha,A.Yellin,A.Pasternak,J. (2005). A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis*, 19;5, p.88.

▪ Nitrofurantoina, es útil en casos de infecciones de tracto urinario no complicadas, logrando un éxito terapéutico descrito como la resolución de los síntomas en la siguiente vista de control de 69%, y un éxito en la erradicación microbiológica, descrita como la ausencia de bacterias en un cultivo 9 días luego de iniciado el tratamiento de 68% (Oliva, et al; 2005).

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

El uso indiscriminado de antibióticos provoca diversos mecanismos de defensa en las bacterias que tienen como consecuencia final la resistencia a la acción antimicrobiana; uno de los principales es la producción de una enzima denominada betalactamasa que destruye el anillo betalactámico de antibióticos tales como penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbapenémicos y monobactámicos; produciendo la inactivación de los mismos.

Las BLEE más frecuentes en Latinoamérica y resto del mundo son *Klebsiella pneumoniae*, y *Escherichia coli*. Existen reportes sobre *Klebsiella oxytoca* como la tercera bacteria más frecuente asociada a BLEE en países no pertenecientes a Latinoamérica. La resistencia bacteriana es un problema antiguo pero de gran actualidad, ya que en un marco de “austeridad” en cuanto al número de nuevas moléculas de antibiótico disponibles en el mercado, la presencia de microorganismos multirresistentes es cada vez más frecuente.

El objetivo de este estudio es determinar los factores de riesgo como son: enfermedades severas (diabetes mellitus, Inmunosupresión), hospitalización prolongada, permanencia prolongada en UCI, procedimientos invasivos (biopsia, RTU) presencia de catéteres intravasculares, nutrición parenteral total, ventilación mecánica, catéteres urinarios, adulto mayor, hemodiálisis, desnutrición, cirugía abdominal de emergencia, presencia de tubo de gastrostomía o yeyunostomía, uso previo de antibióticoterapia, residencia en asilo, que se asocian a IVU por enterobacterias (*Escherichia coli* y *Klebsiella* sp) productoras de Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) determinadas en todos los pacientes mayores de 18 años del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador.

PROBLEMA: ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la infección de vías urinarias por betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano durante el periodo comprendido entre los meses de junio a noviembre del 2015?

OBJETIVOS

a) General:

Analizar los factores de riesgo asociados a la infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito en el periodo de tiempo comprendido entre los meses de junio a noviembre del 2015.

b) Específicos:

- 1) Describir las características sociodemográficas de los pacientes que registraron un cultivo de la familia de enterobacterias con producción de BLEE para conocer su asociación o no.
- 2) Demostrar la asociación entre (catéteres intravasculares, catéteres urinarios, ventilación mecánica, sondas de alimentación no enteral) la antibioticoterapia prolongada previa y la comorbilidad subyacente (malformaciones genitourinarias, ITU a repetición, neoplasias, falla hepática, falla renal, falla cardiovascular, ECV, desnutrición, trasplantes de órganos sólidos, hematopoyéticos) y la producción de BLEE por enterobacterias.

- 3) Determinar la sensibilidad y resistencia antibiótica de las enterobacterias productoras de BLEE.

HIPÓTESIS:

La presencia de enfermedades severas (diabetes mellitus, Inmunosupresión), hospitalización prolongada, permanencia prolongada en UCI, procedimientos invasivos (biopsia, RTU) presencia de catéteres intravasculares, nutrición parenteral total, ventilación mecánica, catéteres urinarios, adulto mayor, hemodiálisis, desnutrición, cirugía abdominal de emergencia, presencia de tubo de gastrostomía o yeyunostomía, uso previo de antibióticoterapia pueden ser factores de riesgo asociados a la producción de BLEE por enterobacterias en pacientes del Hospital Metropolitano.

METODOLOGÍA

A) OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable dependiente: Infección Urinaria por E.coli Blee.

Variables independientes: Edad, Sexo, enfermedades severas (diabetes mellitus, Inmunosupresión), hospitalización prolongada, permanencia prolongada en UCI, procedimientos invasivos (biopsia, RTU) presencia de catéteres intravasculares, nutrición parenteral total, ventilación mecánica, catéteres urinarios, adulto mayor, hemodiálisis, desnutrición, cirugía abdominal de emergencia, presencia de tubo de gastrostomía o yeyunostomía, uso previo de antibióticoterapia, residencia en asilo.

TABLA No. 1

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIONES	INDICADOR	ESCALA	FUENTE
IVU	BACTERIAS EN TRACTO URINARIO	ALTA - BAJA	NUMERO DE COLONIAS BACTERIANAS EN ORINA	LEVE - MODERADA - SEVERA	HISTORIA CLÍNICA
BETALACTAMASAS DE ESPECTRO EXTENDIDO	SUSTANCIAS QUÍMICAS PRODUCIDAS POR BACTERIAS PARA EVITAR SU DESCOMPOSICION POR ANTIBIOTICOS.	E.COLI - KLEBSIELLA	TIPO DE BLEE AISLADA		HISTORIA CLÍNICA
EDAD	NUMERO DE AÑOS	18- 64. MAYORES DE 65 AÑOS.	PORCENTAJES		HISTORIA CLÍNICA
SEXO	GENERO	FEMENINO - MASCULINO	FRECUENCIAS		HISTORIA CLÍNICA
RESIDENCIA	LUGAR DE VIVIENDA	URBANO - RURAL			HISTORIA CLÍNICA
COMORBILIDAD	ENFERMEDAD CONCOMITANTE	ENFERMEDAD METABÓLICA NEOPLASIA MALIGNA ALTERACIÓN INMUNITARIA CARDIOPATÍA ECV PARAPLEJIA AFECCIÓN DE TEJIDO BLANDO			HISTORIA CLÍNICA
MÉTODOS INVASIVOS	TÉCNICAS QUE INVADEN EL CUERPO CON FIN DIAGNOSTICO O TERAPÉUTICO	SONDAS - DRENAJES - CATÉTERES - SOPORTE VENTILATORIO			HISTORIA CLÍNICA
USO DE ANTIBIOTICOTERAPIA PREVIA	EXPOSICIÓN A ANTIBIÓTICO	BETALACTAMICOS - CEFALOSPORINAS - CARBAPENEMAS - MACROLIDOS - AMINOGLUCOSIDOS - QUINOLONAS - SULFAS.	TIPO DE ANTIBIÓTICO EN LOS ÚLTIMOS 3 MESES		HISTORIA CLÍNICA
PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO RECIENTE	CIRUGIA U HOSPITALIZACIÓN RECIENTE				HISTORIA CLÍNICA
SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA	EFFECTIVIDAD DE ANTIBIÓTICOS CONTRA MICROORGANISMOS ENCONTRADOS EN CULTIVOS.		CONCENTRACIÓN MÍNIMA INHIBITORIA	SENSIBLE - PARCIALMENTE SENSIBLE	HISTORIA CLÍNICA

B) UNIVERSO Y MUESTRA

La muestra estuvo conformada por el universo de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de IVU que acudieron a los servicios de hospitalización, emergencia y consulta externa del Hospital Metropolitano, incluyendo ambos géneros en el periodo comprendido entre Junio y Noviembre del 2015. Por tal motivo no hubo necesidad de realizar cálculo de la muestra.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que tuvieron diagnóstico positivo para bacterias BLEE en cultivo de orina que acudieron a consulta externa, emergencia o se encuentren hospitalizados en Hospital Metropolitano.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no tuvieron cultivo de orina confirmatorio.
- Paciente que tuvo una historia clínica incompleta o no disponible al momento de su solicitud.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Se trató de un estudio de corte, analítico, observacional, para establecer si el uso previo de antibiótico, uso de método invasivo, y presencia de comorbilidad subyacente tuvieron una asociación de riesgo estadísticamente significativa con la producción de BLEE por enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito en el periodo de tiempo comprendido entre Junio a Noviembre del 2015.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se contó con la aprobación para la realización de la presente investigación por parte del Director de Enseñanza así como al Director del Departamento de Microbiología del Hospital Metropolitano para obtener acceso a las historias clínicas e ir registrando en la hoja de recolección de datos.

MANEJO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con la ayuda de sistemas informáticos como IBM *SPSS* Statistics 19.0 y Microsoft Excel 2010. Se construyó una tabla en el programa donde se registraron los datos de la ficha de recolección elaborada.

Se diseñaron tablas de frecuencia para describir los datos relacionados a edad, género, comorbilidades, procedimientos invasivos y toma de antibióticos previos.

Dentro de las medidas de tendencia central se utilizó el promedio (media) en datos agrupados. Mientras que como medida de variabilidad o dispersión se utilizó la desviación estándar y como medida de fuerza de asociación se utilizaron las tablas de contingencia y Chi Cuadrado. Los resultados de las frecuencias halladas se presentaron en tablas y gráficos.

ASPECTOS BIOÉTICOS

Se realizaron las coordinaciones necesarias mediante el Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Metropolitano, con la cual se aseguró la confidencialidad de los datos y resultados a través del uso de la historia clínica de dichos pacientes.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

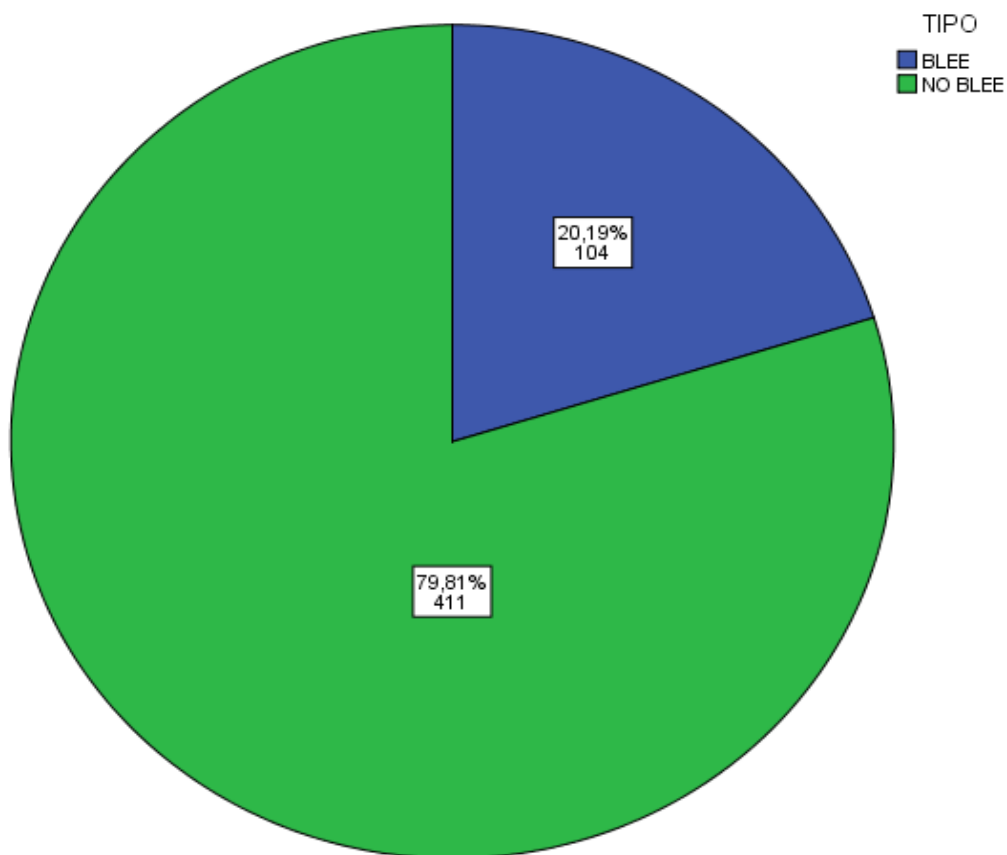
A) RECURSOS NECESARIOS

La presente investigación dependió de la historia clínica y hallazgos de estudios de laboratorio con los cuales habitualmente trabaja el Hospital Metropolitano por tanto la recolección de datos dependerá del investigador sin ameritar costos adicionales o colaboradores.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

GRÁFICO NO. 1

Pacientes con Infección Urinaria por BLEE Hospital Metropolitano(N: 515)



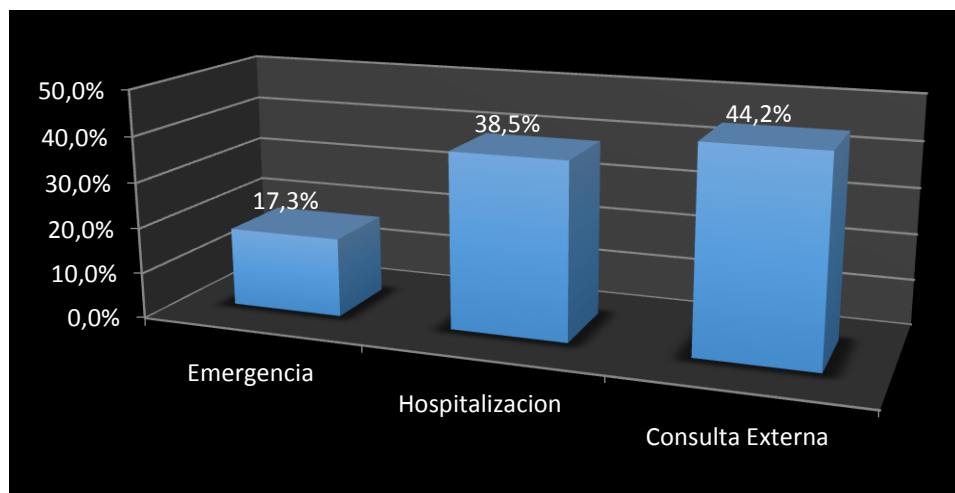
Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

En el presente estudio se incluyeron 516 pacientes que presentaron infección urinaria durante el periodo analizado, de los cuales el 412 (79.80%) de pacientes presentaron

IVU por microorganismo sensible y 104 (20.15%) presentaron infección por organismo productor de BLEE.

GRÁFICO NO. 2

Servicio consultado por cuadro de IVU por BLEE



Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

El 44,2 % de los pacientes fueron diagnosticados durante la valoración por consulta externa. El 80% pertenecieron al género femenino. Se encontraron dos picos de edad de los pacientes diagnosticados, uno a los 44 años y otro a los 72 años. Tan solo el 5.8% de los pacientes reside en un lugar rural, mientras que el 94,2% lo hace en la zona urbana.

TABLA N. 2

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A IVU POR BLEE (DATOS
SOCIODEMOGRÁFICOS)**

	TOTAL: 515 PACIENTES	CASOS POSITIVOS PARA BLEE (N: 104)	CASOS NEGATIVOS PARA BLEE (N: 411)	VALOR P
EDAD PROMEDIO	51,3 (PROMEDIO)	54.7	50.5	<u>0.005</u>
GÉNERO				0.083
FEMENINO	167 (32.4%)	83 (79.8%)	84 (20.43%)	0.42
MASCULINO	348 (67.6%)	21 (20.19%)	327 (79.56%)	0.098
RESIDENCIA				
URBANO	485 (94.2%)	98 (94.2%)	387 (94.16%)	0.66
RURAL	30 (5.8%)	6 (5.76%)	24 (5.83%)	0.72

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA N. 3
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A IVU POR BLEE

	TOTAL: 515 PACIENTES	CASOS POSITIVOS PARA BLEE (N: 104)	CASOS NEGATIVOS PARA BLEE (N: 411)	VALOR P
COMORBILIDADES METABÓLICAS				
Diabetes	26 (5%)	19(18,26%)	7(1.70%)	<u>0.000</u>
Hipotiroidismo	9 (1.7%)	3 (2.88%)	6(1.45%)	0.12
Litiasis Urinaria	13 (2.5%)	9 (8.65%)	4(0.97%)	0.45
IRC	11 (2.1%)	10 (9.61%)	1 (0.24%)	<u>0.000</u>
INMUNOSUPRESIÓN (LES-AR- USO CORTICOIDES)	8 (1.6%)	6(5.76%)	2 (0.48%)	<u>0.002</u>
COMORBILIDAD ONCOLÓGICA	7 (1.4%)	3 (2.88%)	4 (0.97%)	0.73
ANTIBIÓTICO ÚLTIMOS 3 MESES	46 (8.9%)	37 (35.57%)	9(2.18%)	<u>0.000</u>
TIPO DE ANTIBIÓTICO USADO				-
Quinolonas	26 (5%)	21 (20.19%)	5 (1.21%)	<u>0.000</u>
Aminoglucosido	0	0	0	0.45
Aminopeni/IBL	7 (1.4%)	7 (6.73%)	0	0.88
Cefalosporinas	10 (1.9%)	6(5.76%)	4 (0.97%)	0.73
TMP/SMX	0	0	0	0.99
Fosfomicina	0	0	0	0.83
Nitrofurantoina	3 (0.6%)	3(2.88%)	0	0.09
USO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS				-
Catéter Intravenoso	14 (2.7%)	11(10.57%)	3(0.72%)	<u>0.000</u>
Sonda Vesical	6 (1.2%)	6(5.76%)	0	<u>0.000</u>
Sonda Nasogástrica	4 (0.8%)	4 (3.84%)	0	0.078
Catete Doble "J"	2 (0.4%)	2 (1.92%)	0	<u>0.005</u>
Hemodiálisis	0	0	0	0.25
CIRUGÍA ÚLTIMOS 3 MESES	9 (1.7%)	3 (2.88%)	6(1.45%)	0.91
HOSPITALIZACIÓN ÚLTIMOS 3 MESES	11 (2.1%)	8 (7.69%)	3(0.72%)	<u>0.000</u>
INGRESO A TERAPIA INTENSIVA ÚLTIMOS 3 MESES	1 (0.2%)	1 (0.96%)	0	<u>0.047</u>

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015"

TABLA N. 4

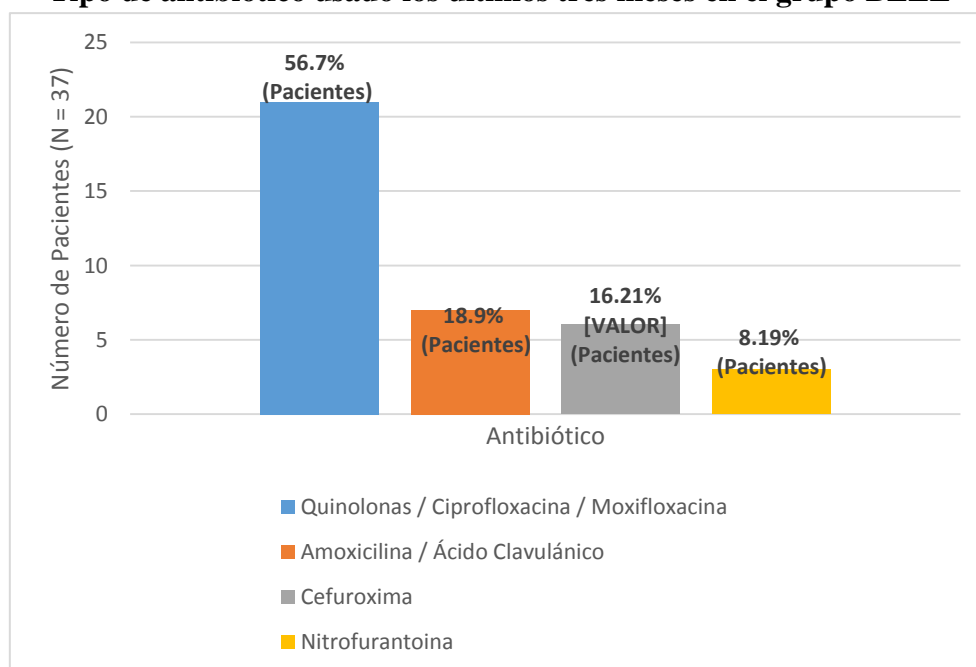
MICROORGANISMOS ASOCIADOS A IVU POR BLEE

	TOTAL: 515 PACIENTES	CASOS POSITIVOS PARA BLEE (N: 104)	CASOS NEGATIVOS PARA BLEE (N: 411)	VALOR P
TIPO DE BACTERIA BLEE CULTIVADA				
E. coli	484 (94%)	88 (84.61%)	396 (96.35%)	-
K. Pneumoniae	26 (5%)	11(10.57%)	15 (3.64%)	-
C. Freundii	1 (0.2%)	1(0.96%)	0	-
E. Aerogenes	1 (0.2%)	1(0.96%)	0	-
P. Rettgeri	1 (0.2%)	1(0.96%)	0	-
S. Marcenses	1 (0.2%)	1(0.96%)	0	-
K. Ornythnolytica	1 (0.2%)	1(0.96%)	0	-

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA NO. 5

Tipo de antibiótico usado los últimos tres meses en el grupo BLEE



Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

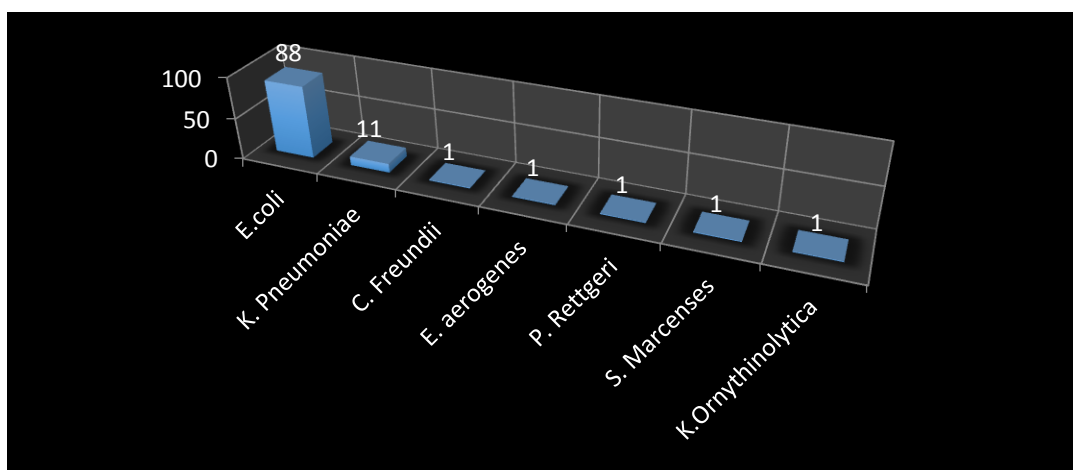
El 55.22% (37 pacientes) del total del grupo BLEE recibieron antibioticoterapia previa en los últimos 3 meses, en comparación al 2.23% (9 pacientes) de aquellos del grupo NO BLEE.

Respecto al tipo de antibiótico previo empleado; el 56.7% (21 pacientes) recibieron quinolonas; ciprofloxacina a la cabeza seguido de fluoroquinolonas como moxifloxacina a dosis de 500 mg VO BID x 5 días y 400 mg VO QD x 5 días. El 18.9% (7 pacientes) recibieron amoxicilina/ácido clavulánico a dosis de 850/125 mg VO BID x 7 días y el 16.21% (6 pacientes) recibieron cefuroxima.

Las patologías presentadas para el uso de dichos medicamentos se basaron principalmente en infecciones de tracto respiratorio e infecciones urinarias sin complicación.

GRÁFICO NO. 3

Tipo de bacteria cultivada en pacientes con IVU por BLEE (N = 104)



Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

Se identificaron 88 pacientes con E. COLI BLEE, seguido de 11 casos de Klebsiella Pneumoniae BLEE.

Se encontraron 5 casos por microorganismos AMP-C (C. Freundii, E aerogenes, P.Rettgeri, S. Marcenses, K. Ornythinolytica) que presentaron positividad para BLEE, siendo sometidos al estudio de sinergia de doble disco o disco combinado.

En cuanto a la terapéutica para dichos gérmenes, la ciprofloxacina solo presentó un 24% de sensibilidad, gentamicina en un 56,7%. Por su parte la Piperacilina/Tazobactam resultó sensible en un 96.2% y la Amikacina y Carbapenémicos en el 100%.

Los cultivos se realizaron con el método de doble disco, se realizaron contajes de CIM sin embargo estos no se registraron en los informes de urocultivos. Cabe recalcar que dentro de las indicaciones del CIM se encuentran: determinar además de la actividad inhibitoria, la actividad bactericida. Casos de presencia de resistencias microbianas inusuales. Cuando existen reportes limítrofes con otros métodos, por ejemplo los de difusión en agar. Cuando los otros tipos de métodos de estudio de susceptibilidad (dilución en agar), no son apropiados por el tipo de germen en cuestión.

a menos que existiere un CIM que permitiera el uso de un menor escalón de ATB.

ASOCIACIÓN DE VARIABLES:

Se encontró dependencia entre el uso previo de antibiótico y la presencia de microorganismo BLEE (p menor a 0.05), presentando un nivel de contingencia que nos demuestra una asociación importante. (Ver Tabla N. 2).

Se encontró dependencia entre la presencia de BLEE y la presencia de enfermedad metabólica (diabetes mellitus y litiasis urinaria), la alteración inmunitaria, la hospitalización previa los últimos 3 meses, la permanencia en UCI, el uso de catéter intravenoso, sonda vesical y catéter doble J, presentando sin embargo una fuerza de asociación débil (coeficientes de contingencia entre 0.01 y 0.23). . (Ver Tabla N. 2).

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La aparición de enterobacterias resistentes a cefalosporinas de amplio espectro y Aztreonam se ha convertido en un gran problema de salud pública mundial. En los últimos años se ha producido un aumento de la incidencia de enterobacterias productoras de BLEE principalmente *Escherichia coli*.⁽²⁷⁾ En determinadas áreas de España y Europa se han publicado datos sobre la prevalencia de cepas productoras de BLEE, convirtiéndose en un problema creciente el aislamiento de estas cepas tanto en la comunidad como en el hospital.

Diestra et al. (2008) realizaron una investigación en once hospitales españoles en donde encontraron que la media de la edad para los pacientes con infección por *E. coli* productora de BLEE fue de 60 años; en nuestro estudio llama la atención que el primer pico de edad se orienta alrededor de los 44 años y es de predominio en mujeres, en ambiente extra hospitalario.⁽²⁸⁾

Existen trabajos como el de Schoevaerdts et al. (2010),⁽²⁹⁾ quien realizó un estudio descriptivo en Bélgica sobre la frecuencia y características clínicas de pacientes con infección por enterobacterias productoras de BLEE; en esta investigación se encuentra una frecuencia de infección por *E. coli* productora de BLEE del 66%, mientras que la nuestra es del 84.6%.

²⁷ Doi Y, Paterson DL, Egea P, et al. (2010). Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. *Clin Microbiol Infect* , 2010; 16, p.33.

²⁸ Kluytmans JA, Overdevest IT, Willemsen I, et al.. (2013). Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis* , 2013; 56, p.478.

²⁹ Liebana E, Carattoli A, Coque TM, et al. (2013). Public health risks of enterobacterial isolates producing extended-spectrum β -lactamases or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals: an EU perspective of epidemiology, analytical methods, risk factors, and control options. *Clin Infect Dis* , 2013; 56, p.1030.

En el estudio retrospectivo realizado en España por L. S. Briongos- Figueró et al. (2012) se encontró 93% y 7% (n= 372) de pacientes positivos para infección por *E. coli* y *Klebsiella* productora de BLEE respectivamente.

Algunos estudios sugirieron que la epidemiología de *E. coli* productora de BLEE es diferente de *Klebsiella* productora de BLEE. La proporción de infecciones adquiridas en la comunidad es mayor en *E. coli*, pero estas bacterias también se hallaron asociadas a infección intrahospitalaria. Este estudio halló que el género *Klebsiella* tenía fuerza de asociación con capacidad de producción de BLEE; esto refleja la alta prevalencia mundial de esta bacteria en esta forma de resistencia.

La frecuencia encontrada en este estudio de cepas BLEE es casi del 21%, un porcentaje mayor que el presentado en el proyecto GEIH-BLEE 2006 (Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria) donde obtuvieron el 4,4% y además se muestra en nuestro estudio que la mayoría de éstas cepas son de procedencia extra hospitalaria. ⁽²⁹⁾

Asimismo EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System) informó que existe una variabilidad geográfica y un aumento de cepas de *E. coli* resistente a cefalosporinas de amplio espectro. En el estudio llevado a cabo en el año 2005, Portugal, Chipre, Rumanía y Bulgaria tuvieron una frecuencia de 12%, 16%,16% y 28% respectivamente; además de informar que la prevalencia en la mayor parte de Europa está entre el 1-5%, que España se encuentra entre el 5-10% y que Irlanda e Italia entre el 10-25%.⁽³⁰⁾ Confirman también que son más los informes en los que *E. coli* con BLEE se aislaron en infecciones comunitarias. El programa MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility test Information Collection) también informó de un aumento de la prevalencia de cepas *Escherichia coli* con BLEE en Europa, pasando del 2,1% al 10,8%

³⁰ Calbo E, Freixas N, Xercavins M, et al. (2011). Foodborne nosocomial outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and control. Clin Infect Dis , 2011; 52, p.743.

entre los años 1997 y 2005. Según diferentes estudios, la resistencia se asoció al uso masivo de cefalosporinas de amplio espectro y quinolonas, contribuyendo con ello a la aparición de microorganismos productores de BLEE.

Un estudio por Calbo y col. refiere el uso previo de cefuroxima como el único antibiótico fuertemente asociado a producción de BLEE por *E. coli* en infecciones adquiridas en la comunidad. Otros investigadores como Colodner et al. 2010. Reportaron como el más importante factor de riesgo asociado al uso de cefalosporinas de segunda generación. Asimismo, existe relación cruzada entre la resistencia de BLEE y la resistencia a fluoroquinolonas (ciprofloxacino) que ha sido documentada.⁽³¹⁾

Entre los estudios de factores de riesgos publicados, la variable que se ha encontrado con mayor frecuencia es el antecedente de uso de antibióticos⁽³¹⁾, factor de riesgo independiente también identificado en este estudio. Los resultados demuestran el antecedente de antibioticoterapia previa en los últimos 3 meses en el 55.2 % de los pacientes, predominando las quinolonas seguidas del grupo de amoxicilina/ ácido clavulánico y cefalosporinas. Se encontró una asociación estadísticamente significativa.

En el estudio descriptivo realizado por Schoevaerdt et al. (2010)⁽³²⁾ también se hace referencia al uso de antibióticos previos a la detección de infección por BLEE, en donde se encuentra que un 53% de pacientes recibió antibióticos, lo cual es ligeramente superior a lo encontrado en nuestro estudio. En dicho estudio a la cabeza se encontraban las cefalosporinas, en segundo lugar estaba el uso de amoxicilina (ácido clavulánico y piperacilina) tazobactam.

³¹ Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. (2004). International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections.. *Ann Intern Med* , 2004; 140, p.26.

³² Jacoby GA, & Munoz-Price LS. (2012). The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:380. Park YS, Adams-Haduch JM, Shutt KA, et al. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant *Escherichia coli* at three centers in the United States.. *Antimicrob Agents Chemother* , 2012; 56, p.1870.

En nuestro estudio las fluorquinolonas ocupan el primer lugar, a diferencia de Freeman et al. (2012) que ubicó a las fluorquinolonas 43 % (n=23, OR: 6,56) ⁽³³⁾ por debajo de las cefalosporinas de tercera generación. Esto puede deberse a la mayor disponibilidad y uso de antibióticos de amplio espectro en el país de donde proviene el trabajo.

Entre los métodos invasivos asociados a producción BLEE se describieron varios estudios. Un estudio por Del Río y col. 2011 en un diseño casos y control incluyó las variables: catéter arterial, catéter venoso central, catéter urinario, ventilación asistida, cirugía abdominal previa de emergencia, entre otras; pero no halló diferencia entre casos y controles. El uso de sonda nasogástrica como factor de riesgo también ha sido reportado.

Nuestro estudio encontró asociación del uso de sonda vesical, catéter doble J y vía intravenosa con producción BLEE. No está completamente explicado sobre cómo los procedimientos invasivos se asocian a esta producción; pero los pacientes portadores en su mayoría con infecciones complicadas fueron expuestos a antibióticos en forma exagerada que ocasionaron directamente resistencia por BLEE.

Goyal A. et al. (2010) ⁽³⁴⁾ describió métodos invasivos como el catéter venoso central, la ventilación mecánica, el catéter vesical entre otros, de los cuales el uso de catéter urinario resultó ser significativo (OR: 9 4,28; $p < 0.05$). ⁽³⁴⁾

³³ Hernández, A, García-Vázquez, E, Hernández-Torres, A, Ruiz, J, Yagüe, G, Herrero, JA, & Gómez, J.. (2011). Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. (Consultado octubre 10 del 2015), de SEQ Sitio web: <http://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>

³⁴ Díaz, MA, Hernandez J, Rodríguez-Baño J, & Pascual, A.. (2009). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 27(9), pp.503–510.

En este estudio se halló asociación estadísticamente significativa con comorbilidad tipo diabetes mellitus, litiasis urinaria o alteración inmunitaria (LES-AR).

Schoevaerds et al (2010) ⁽³³⁾ encontró que las principales comorbilidades fueron la presencia de diabetes mellitus (23%), la insuficiencia renal crónica (13%), y las enfermedades respiratorias crónicas (8%). Se observó que hay similitud con la frecuencia hallada en el presente estudio, añadiéndose la alteración inmunitaria (LES-AR), con el respectivo uso prolongado de esteroides.

La asociación con la hospitalización previa, que también fue informada en otros estudios, debe interpretarse con cautela, ya que quizá la causa este mas relacionada con la exposición previa a antibióticos o con la intervención quirúrgica.

Como podemos observar existió una prevalencia de pacientes de género femenino. Dichas pacientes presentan con mayor frecuencia infecciones del tracto urinario, convirtiéndose de esta manera en potenciales usuarias de antibióticos, y, por tanto, presentar mayor riesgo de presencia de infecciones por gérmenes multirresistentes.

Asimismo, se determinó una prevalencia importante de infección por gérmenes BLEE en pacientes adultos mayores, probablemente asociado a la mayor incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles como las que aquí se han mencionado (diabetes mellitus, lesión renal).

Respecto a la sensibilidad, este estudio encontró que la ciprofloxacina solo presento un 24% de sensibilidad, la gentamicina en un 56,7%. Por su parte la Piperacilina/Tazobactam resultó sensible en un 96.2% y la Amikacina y Carbapenemicos en el 100%.

El estudio de Calbo et col. 2009 en cepas productoras de BLEE por *E. coli* encontró multiresistencia y especialmente a quinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol.⁽³⁴⁾ La experiencia clínica documentada indica que las opciones terapéuticas para *E. coli* productora de BLEE se limitan a carbapenémicos y amikacina. Otra diferencia con *Klebsiella* productora de BLEE es que ésta muestra alta frecuencia de sensibilidad a los inhibidores de betalactamasas asociados a betalactámicos; en cambio es mucho menor la efectividad del tratamiento con estas combinaciones en *E. coli*.

La sensibilidad de este estudio a Imipenem (100%) coincide con los resultados de los estudios hasta ahora realizados en otros países.

La mayoría de autores concordaron que Imipenem es el tratamiento de elección para las infecciones graves y pacientes de riesgo frente a cepas *Escherichia coli* con BLEE.⁽³⁵⁾ Pero aunque la resistencia es rara, se debe ser cauteloso con el empleo del mismo, ya que con su uso indiscriminado pueden aparecer cepas de bacilos gram-negativos no fermentadores multirresistentes (*Acinetobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Pseudomonas* spp.).

El estudio GEIH-BLEE 2006 en España, mostró una sensibilidad- resistencia para los diferentes antimicrobianos estudiados de: Imipenem 100%, Amikacina el 93,5% - 6,5%, Amoxicilina/clavulánico 69% - 31%, Piperacilina/tazobactán 85% - 15%, Cefoxitina 76,5% - 23,5%, Ciprofloxacino 37,5% - 62,5%, Gentamicina 66% - 34%, Tobramicina 65% - 35% y SXT 25% - 75% respectivamente.⁽³⁶⁾ En este estudio, en la mayoría de los antibióticos se obtuvo un porcentaje inferior de sensibilidad, excepto en Cefoxitina con

³⁴ Diaz, MA, Hernandez J, Rodriguez-Baño J, & Pascual, A.. (2009). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 27(9), pp.503–510.

³⁵ Velasco, M. Puerta, R. Mota, A. Canovas, J. Delgado-Iribarren, A. & Garcia, J.. (2009). Factores predictores de infección urinaria bacteriemia por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido. *Medicina Clínica*, 2010;134(9), pp.392-395.

94,10% - 5,90%, Gentamicina 76,5% - 23,5% y SXT con un 50% de sensibilidad-resistencia respectivamente.

Ninguna cepa presentó resistencia a carbapenémicos (imipenem y ertapenem) lo que coincide con lo descrito por otros autores. (Valverde, Coque et al. 2004) Hernández y cols en un estudio multicéntrico realizado en España en 170 aislados de E.coli en 2000 todas las cepas fueron sensibles a imipenem. (Hernández, Martínez-Martínez et al. 2005) ⁽³⁶⁾ Betriu y cols, concluyeron en un estudio realizado en 70 aislados de enterobacterias que ertapenem presentó una excelente actividad en contra de las enterobacterias. (Betriu, Salso et al. 2006). ⁽³⁶⁾

En relación a la resistencia asociada con Gentamicina, en nuestro estudio el 56.7% de las cepas productoras de BLEE fueron resistentes a gentamicina, lo cual es similar a otros estudios. Hernández y cols en un estudio multicéntrico realizado en España en 170 aislados de E.coli en 2000 obtuvieron un 34% de cepas resistentes a gentamicina (Hernández, Martínez-Martínez et al. 2005) Morosini y cols en 285 cepas de enterobacterias (172 cepas de E. coli) productores de BLEE recolectadas entre 1989-2003, obtuvieron unas tasas de resistencia de un 27,4%. (Morosini, García-Castillo et al. 2006) ⁽³⁷⁾

Existen autores que no aconsejan Piperacilina/tazobactám como tratamiento empírico en las infecciones graves ya que se observó que puede ser menos eficaz debido al efecto inóculo, variable en infecciones sistémicas, y es necesario el estudio de sensibilidad. ⁽³⁷⁾

³⁶ Jimenez,A. Alvarado,A.Gomez,F.Carrero,G.& Fajardo,C.. (2014). Factores de riesgo asociados al aislamiento de Escherichia coli o Klebsiella pneumoniae productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. Biomedica, Vol. 34 (2014), pp.16-
<http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v34s1/v34s1a03.pdf>

³⁷ Mendez-Fariño, Y.Caicedo-Ochoa,E.Guio-Guerra,S.Fernandez-Niño,D.Urrutia-Gomez,J. & Prieto,A.. (2016, Feb 28). Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia), durante 2010-2015. Infectio, 2015.12.001 , pp.1-5.

Cefoxitina presentó disponibilidad para su utilización pero su uso es limitado debido a la pérdida de porinas por las cuales entra el antibiótico. Amoxicilina/clavulánico no se vio afectada por el efecto inóculo; algunos autores opinan que puede ser una opción para el tratamiento de infecciones urinarias siempre que sean sensibles, pero hay escasa experiencia en infecciones sistémicas. Otros autores no lo recomiendan de forma empírica en infecciones urinarias ya que se asocia a mayor tasa de recurrencia y se alcanzan menores concentraciones en esta localización.

Los resultados de las resistencias encontradas confirmaron la necesidad de un control en la política de uso de antibióticos. El tratamiento empírico es práctica habitual, pero para instaurarlo es importante conocer los patrones de sensibilidad antimicrobiana, especialmente de *E. coli*. Por lo mismo para instaurar un tratamiento en las infecciones por *E. coli* con BLEE, se ha de tener en cuenta el tipo de paciente, el origen de la infección, la gravedad y el uso previo de antibióticos. Entre los criterios más importantes para iniciar un tratamiento empírico también ha de tenerse en cuenta que el porcentaje de sensibilidad sea elevado y el cumplimiento terapéutico sencillo. Como el aumento de cepas *E. coli* con BLEE constituye un importante problema en las infecciones causadas por este microorganismo tales como: bacteriemia, peritonitis o neumonía nosocomial, sería imprescindible realizar el cultivo a los pacientes con sospecha de infecciones para así conocer los patrones de resistencia, evitando con ello el uso empírico de antibióticos, fracasos terapéuticos y nuevas resistencias de cepas productoras de BLEE.

Este estudio destaca el hecho de que muchas cepas de *E. coli* con BLEE son de origen extrahospitalario. Los resultados obtenidos sí reflejan el comportamiento de los microorganismos de la localidad y su evolución, permitiendo conocer los patrones de sensibilidad y resistencia; siendo éstos una información necesaria tanto para el clínico

como para el médico de atención primaria a la hora de instaurar un tratamiento con antimicrobianos, seleccionando la terapia apropiada en pacientes con sospecha de infecciones causadas por gérmenes productores de BLEE. De igual forma, para aquellos pacientes hospitalizados, se ratifica la importancia de la vigilancia de las infecciones hospitalarias y la implementación temprana de las precauciones de contacto para disminuir el riesgo de transmisión cruzada de estos microorganismos.

Es importante recalcar, al comparar los datos de prevalencia, que existen importantes diferencias en el diseño de los estudios realizados, ya que algunos estudios son multicéntricos, otros son relativos a todo tipo de muestras y otros se centran en ámbitos concretos. Tampoco hay que olvidar que las diferencias entre distintos países y años pueden ser debidas a brotes epidémicos (De Champs, Sirot et al. 2000). Los Proyectos SENTRY y MYSTIC proporcionan información sobre la prevalencia de resistencia bacteriana producida por diferentes mecanismos incluyendo las BLEE. (Goossens, Malhotra-Kumar et al. 2004).⁽³⁷⁾

Existen algunos datos estadísticos de otros países en los cuales si se encuentra variación, hay que tomar en cuenta que:

1. La microbiología presente en cada institución hospitalaria influye para la presencia más prevalente o no de gérmenes BLEE.
2. Existen centros médicos en los cuales la realización de procedimientos urológicos, que requieren terapia profiláctica es más elevada, por tanto la exposición previa a antibióticos es mayor.

3. La expectativa de vida mayor en algunos países como España puede generar la posibilidad de presentación de dichas patologías en población de mayor edad, y, probablemente con mayor cantidad de comorbilidades.

LIMITACIONES:

- No se han identificado estudios realizados en el Hospital Metropolitano sobre prevalencia en enterobacterias productoras BLEE y sería adecuado contar con ellos para nuevos estudios tipo casos y control.
- En nuestro estudio aún con muestra pequeña se encontraron asociaciones estadísticamente significativas, por lo que el sesgo fue a favor.

CONCLUSIONES:

- La producción de BLEE por enterobacterias en pacientes del Hospital Metropolitano durante los meses de junio a noviembre del 2015 tuvo asociación estadísticamente significativa con la edad, la existencia de diabetes mellitus y litiasis urinaria, el uso previo de antibioticoterapia (quinolonas, amoxicilina y cefalosporinas), alteración de la inmunidad, la hospitalización previa los últimos 3 meses, la permanencia en UCI, el uso de catéter intravenoso, sonda vesical y catéter doble “J”.
- La sensibilidad y resistencia guardan semejanza con lo reportado por otros países de Latinoamérica y resto del mundo.

- La necesidad de realizar un registro adecuado de las distintas infecciones en las cuales se identificó un germen BLEE es de suma importancia, por lo que, se debe trabajar en este sentido, así, como afianzar el rol de Comité de Infecciones en la socialización y capacitación del personal encargado del manejo de los pacientes con este tipo de patologías, comenzando desde un manejo adecuado de las medidas de bioseguridad, coordinación con Laboratorio de Microbiología, uso adecuado de antimicrobianos y seguimiento post consulta u hospitalización eficiente para confirmar cumplimiento de la prescripción en los pacientes.

- Es de utilidad la creación de un registro informático con los datos de historia clínica, cultivos y manejo de los distintos pacientes con gérmenes multirresistentes y, en base a estos datos considerar la creación de un área de “aislamiento” pertinente en la institución médica, cumpliendo las medidas de bioseguridad y evitando la transmisión horizontal de la resistencia.

RECOMENDACIONES:

1. Las recomendaciones para el USO RACIONAL DE ANTIBIÓTICOS como política institucional comprenden:

- a. Implementación de estrategias de uso racional de medicamentos (Antimicrobial Stewardship)
- b. Monitoreo permanente del Comité de Infecciones
- c. Socialización del perfil microbiológico del Hospital y del perfil de Sensibilidad Antimicrobiana
- d. Capacitación continua sobre identificación de factores de riesgo presentes en el hospital para la presencia de gérmenes multirresistentes
- e. Capacitación continua al personal de salud sobre antibioticoterapia y aplicación de guías clínicas de manejo de antibióticos.
- f. Reportes del Laboratorio de Microbiología con los valores de concentraciones inhibitorias mínimas (CIM), para la selección adecuada del antibiótico por parte del personal médico.
- g. Elaborar guías de manejo en base a las infecciones más prevalentes presentes en el Hospital, procurando un uso por el tiempo más corto pero eficaz de los antimicrobianos.
- h. Capacitación al personal médico sobre el inicio oportuno de antibioticoterapia de amplio espectro en pacientes críticos.

i. Educación a los pacientes sobre la importancia del cumplimiento de la prescripción en cuanto a dosis y tiempo de duración de los tratamientos.

j. Fomentar el seguimiento médico post hospitalización por parte de los médicos de los pacientes convalecientes de patologías que requirieron el uso de antibioticoterapia y monitorización de posibles efectos colaterales y adversos.

2. Para lograr un mejor control en la administración de los antibióticos específicos se recomienda:

a. Realizar auditoria en las historias clínicas de pacientes que presentaron infecciones por gérmenes multirresistentes, y controlar el tipo de terapia antimicrobiana utilizada, junto con un análisis de los antecedentes patológicos y evaluación de los distintos factores de riesgo para adquirir gérmenes multirresistentes.

b. Elaboración o adaptación de guías de manejo de las patologías infecciosas más prevalentes en el Hospital, para determinar una línea de acción común al encontrarse ante dichas patologías.

c. Elaboración y aplicación de consentimientos informados, los cuales deben ser llenados por el médico responsable, justificando el uso de antibióticos de amplio espectro.

d. Elaboración de guías informativas para el personal de salud, las cuales sirvan como referencia para el conocimiento de los distintos grupos de antimicrobianos que potencialmente pueden considerarse de “riesgo” para la generación de resistencia microbiana.

e. Control del manejo adecuado del paciente en hospitalización, siguiendo y estableciendo protocolos de actuación en cuanto a medidas de bioseguridad para evitar la transmisión de resistencia horizontal y posible aparición de bacterias tipo KPC (*Klebsiella Pneumoniae Carbapenemasa*).

f. Se recomienda la adición de un ítem en la Historia Clínica del paciente, en el cual se especifique si es un paciente con FACTORES DE RIESGO para portar un germen BLEE, o, si se trata de un paciente PORTADOR de un germen con dicha resistencia.

g. Anexar en las Historias Clínicas de los pacientes con riesgo o portadores del germen BLEE, una sección adicional elaborada por el Comité de Infecciones con las recomendaciones sobre el uso de antimicrobianos (No utilizar cefalosporinas, penicilinas de amplio espectro, etc.), como guías para el manejo de dichos pacientes.

3. En cuanto a la participación por parte del servicio de Laboratorio Clínico Microbiológico se recomienda:

a. Capacitación permanente del personal del Laboratorio de Microbiología, para una identificación oportuna y adecuada de gérmenes BLEE.

b. Capacitación por parte del personal del Laboratorio de Microbiología al personal médico y de enfermería sobre la interpretación del antibiograma de gérmenes BLEE.

c. Elaboración en conjunto con el área de Sistemas de una plantilla electrónica para el ingreso de datos de gérmenes BLEE, en la cual se incluyan los factores de riesgo existentes en los pacientes y si existió antibioticoterapia previa.

d. Publicación de reportes de sensibilidad en conjunto con el Comité de Infecciones trimestralmente, y socialización de las mismas a través de cartillas informativas y reportes electrónicos.

e. Elaboración de pedidos de cultivos en los cuales se especifiquen antecedentes previos, procedimientos invasivos previos, y, uso de antibióticos en los últimos 3 meses, especificando el nombre de los mismos o su familia.

4. Dentro de otras estrategias útiles para la prevención de la aparición de gérmenes BLEE, está la implementación de SCORES, para la identificación temprana de factores de riesgo y de pacientes portadores de los mismos para infecciones por gérmenes de este tipo, la utilidad está dada tanto para el inicio oportuno de terapia antimicrobiana empírica adecuada, así, como por la dificultad aun existente en los servicios de microbiología para detectar en menos de 24 horas gérmenes BLEE. Tamborello desarrollo en Italia el años 2011, un SCORE basado en los siguientes parámetros: hospitalización reciente (< 12 meses), transferencia de otra casa de salud, un puntaje de Charlson > 4, uso reciente (en los últimos 3 meses) de fluorquinolonas o betalactámicos, cateterismo urinario reciente y una edad mayor a 70 años. Siendo estos parámetros de fácil acceso en la historia clínica del paciente, se puede obtener un puntaje de manera sencilla, se evidencio que un valor de 3 en la escala se obtiene una sensibilidad del 94% y un especificidad del 41%, y con un resultado de 6 en la escala se alcanza una especificidad de 94%.⁴⁶

5. Estudios de alternativas de Carbapenémicos para BLEE

⁴⁶ Tamborello, M. Trecarichi, E. Bassetti, M.. (2011). Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital Admission: Derivation and Validation of a Scoring System. *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7), pp.3485–3490.

a. Si bien la primera alternativa de tratamiento recomendada tanto de manera empírica como definitiva para el manejo de bacterias BLEE, son los Carbapenémicos, existen estudios, los cuales describen algunas alternativas terapéuticas ante la aparición de gérmenes resistentes a carbapenemasas, por tanto la necesidad de encontrar “terapias ahorradoras de Carbapenémicos” es fundamental.^{33 34}

b. Es importante tomar en cuenta el perfil microbiológico, disponibilidad, toxicidad y seguridad de los distintos tipos de antibióticos tomados como alternativas terapéuticas, para selección de los mismos.

c. Dentro de los distintos grupos de antibióticos descritos con una posible acción sobre gérmenes BLEE, se encuentran:

- Cefepime, una cefalosporina de cuarta generación, la cual ha demostrado actividad in vitro contra gérmenes BLEE, sin embargo en distintos estudios comparándola con Carbapenémicos, se ha evidenciado que es importante determinar la concentración inhibitoria mínima para su utilidad clínica en los pacientes, por ejemplo se hace hincapié en una CIM < 1 ug/mL para encontrar una respuesta favorable (Lee et al; 2013), y, en el caso de la utilidad en bacteremias secundarias a enterobacterias, se reporta la necesidad de una CIM < 2 ug/mL, para lograr un 97% de erradicación bacteriana en 1 día de tratamiento, por lo que, para estos casos en particular podrían considerarse como alternativas de manejo como “ahorradores de Carbapenémicos”(Siedner ,et al; 2014), por este

³³ Hernández, A, García-Vázquez, E, Hernández-Torres, A, Ruiz, J, Yagüe, G, Herrero, JA, & Gómez, J.. (2011). Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. (Consultado octubre 10 del 2015), de SEQ Sitio web: <http://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>

³⁴ Díaz, MA, Hernandez J, Rodríguez-Baño J, & Pascual, A.. (2009). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 27(9), pp.503–510.

motivo en el reporte del 2014 de la CLSI se modifica el valor de la CIM para susceptibilidad de < 8 ug/mL a 2 ug/mL (CLSI 2014).^{35 36 37}

▪ Aminoglucósidos, considerados antibióticos de espectro amplio, con una toxicidad renal, ótica y neuromuscular elevadas, con resistencia a gérmenes BLEE en EEUU descritas en aproximadamente 10% (Reuben, et al; 2006), no se recomienda su uso como monoterapia sino en combinación con Carbapenémicos (Lynch, et al; 2013),^{38 39} entre ellos la Amikacina ha demostrado una actividad contra *Klebsiella pneumoniae* de 90.4 % vs 34% de la Gentamicina, alcanzando concentraciones elevadas en orina, comparada con los otros representantes del grupo (Kim, et al; 2002).

▪ Betalactámicos asociados a inhibidores de betalactamasas,

• Una de las combinaciones representativas de este grupo es Piperacilina/Tazobactam, con una actividad in vitro de 90% sobre *Klebsiella* BLEE (Reuben, et al; 2006), en cuanto a esta combinación se evidenció que no existía diferencia en la mortalidad comparada con el uso de Carbapenémicos en pacientes con infecciones por *E. Coli* BLEE y *Klebsiella p.* BLEE, como antibioticoterapia empírica, sin embargo la mayor parte de paciente acabaron recibiendo como tratamiento definitivo un carbapenémico (Konstantinos, et al; 2012), en la actualidad se encuentra en desarrollo el estudio MERINO (Harris ,et al;2015), el

³⁵ Velasco, M. Puerta, R. Mota, A. Canovas, J. Delgado-Iribarren, A. & Garcia, J.. (2009). Factores predictores de infección urinaria bacteriemia por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido. *Medicina Clinica*, 2010;134(9), pp.392-395.

³⁶ Jimenez, A. Alvarado, A. Gomez, F. Carrero, G. & Fajardo, C.. (2014). Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomedica*, Vol. 34 (2014), pp.16-
<http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v34s1/v34s1a03.pdf>

³⁷ Mendez-Fariño, Y. Caicedo-Ochoa, E. Guio-Guerra, S. Fernandez-Niño, D. Urrutia-Gomez, J. & Prieto, A.. (2016, Feb 28). Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia), durante 2010-2015. *Infectio*, 2015.12.001 , pp.1-5.

³⁸ Zurita Jeannete, Resistencia Bacteriana en el Ecuador, capítulo 5: Betalactamasas, pag 87 – 105, 2010.

³⁹ Lee, N. Lee, C. Huang, W. Tsui, K. (2012). Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae: MIC Matters. *Clinical Infectious Diseases*, 56(4), pp.488–95

cual trata de demostrar la no inferioridad de Piperacilina/Tazobactam en el caso de bacteremias secundarias a infecciones por E.Coli y Klebsiella p. BLEE.^{40 41 42}

- Dentro de un nuevo grupo de combinaciones aprobadas el 2015 por la FDA para el uso en caso de infecciones en vías urinarias (pielonefritis), así como infecciones intraabdominales, se encuentran Ceftolazona / Tazobactam y Ceftazidima / Avibactam (FDA Press Release, Dec 2014)(FDA, Press Release Feb 2015).^{43 44}

- Fosfomicina trometamol, se ha evidenciado su utilidad para la mejoría sintomática en pacientes con cuadros de cistitis originadas por E.Coli BLEE, logrando en un 89.9% este beneficio (Falagas, et al;2010). En base al reporte del CLSI, con una CIM < a 64 mg/L, se evidenció una susceptibilidad en los cultivos de 96.3% en el caso de E.Coli y 81.3% en el caso de Klebsiella pneumoniae con el uso de este antibiótico.⁴⁵

- Nitrofurantoina, es útil en casos de infecciones de tracto urinario no complicadas, logrando un éxito terapéutico descrito como la resolución de los síntomas en la siguiente vista de control de 69%, y un éxito en la erradicación microbiológica, descrita como la ausencia de bacterias en un cultivo 9 días luego de iniciado el tratamiento de 68% (Oliva, et al; 2005).

⁴⁰ Siedner,N.Galar,A.Gomez-Suarez,B.Kubiak,D. (2014). Cefepime vs Other Antibacterial Agents for the Treatment of Enterobacter Species Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 58(11), pp.1554–63.

⁴¹ Reuben,R.Ambrose,P. (2006). Extended-Spectrum b-Lactamases and Clinical Outcomes: Current Data. *Clinical Infectious Diseases* , 42:S, pp.164–72.

⁴² Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. (2013). Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum beta-lactamases and carbapenemases). *Expert Opin Pharmacother*. 14(2), pp.199-210.

⁴³ Konstantinos,V. Giannoula,T.Petros,R. (2012). Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum b-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* , 67, pp. 2793 –2803.

⁴⁴ Falgas,M.Kastoris,A.Kapaskelis,A. (2010). Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* , 10(1), pp.43-50.

⁴⁵ Oliva,M.Rekha,A.Yellin,A.Pasternak,J. (2005). A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis*, 19;5, p.88.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doi Y, Park YS, Rivera JI, et al. (2013). Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States. *Clin Infect Dis*, 2013; 56(5), p.641.
2. Ben-Ami R, Rodríguez-Baño J, Arslan H, Pitout JD, Quentin C, Calbo ES, Azap OK, Arpin C, Pascual A, Livermore DM, Garau J, & Carmeli Y. (2009). A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis*, 2009; 49(5), p.682.
3. Lascols C, Hackel M, Hujer AM, Marshall SH, Bouchillon SK, Hoban DJ, Hawser SP, Badal RE, & Bonomo RA. (2012, Feb 8.). Using nucleic acid microarrays to perform molecular epidemiology and detect novel β -lactamases: a snapshot of extended-spectrum β -lactamases throughout the world. *J Clin Microbiol*, 50(5), pp.1632-9.
4. D'Andrea MM, Arena F, Pallecchi L, & Rossolini GM. (2013, Mar 13). CTX-M-type β -lactamases: a successful story of antibiotic resistance. *Int J Med Microbiol*, 2013; 303(6-7), pp.305-17.
5. Bradford, PA.. (2001). Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*, 14(4), p.933.
6. Hombach M, Bloemberg GV, & Böttger EC. (2012). Effects of clinical breakpoint changes in CLSI guidelines 2010/2011 and EUCAST guidelines 2011 on antibiotic susceptibility test reporting of Gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother*, 2012;(67), p.622
7. Livermore DM, Andrews JM, Hawkey PM, Ho PL, Keness Y, Doi Y, Paterson D, & Woodford N. (2012, Mar 2). Are susceptibility tests enough, or should laboratories still seek ESBLs and carbapenemases directly?. *J Antimicrob Chemother*, 2012; 67(7), pp.1569-77.
8. Gazin M, Paasch F, Goossens H, Malhotra-Kumar S, MOSAR WP2 & SATURN WP1 Study Teams. (2012, Jan 18). Current trends in culture-based and molecular detection of extended-spectrum- β -lactamase-harboring and carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *J Clin Microbiol*, 2012; 50(4), pp.1140-6.
9. Chiriboga, M, & Araujo, C (2012). "Nuevo Método alternativo para la detección de Betalactamasas de Espectro Extendido (BLEE) en *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.*". octubre, 10 del 2015, de UCE Sitio web: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/644/1/T-UCE-0006-28.pdf>
10. León, C, & Pacheco M.. (2010). "Epidemiología de infecciones por microorganismo BLEE en Hospital Voz Andes Quito entre 2004 – 2009". octubre, 10 del 2015, de UAZUAY Sitio web: <http://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/40/1/08068.pdf>
11. Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, Jones RN, & Sader HS. (2013, Nov 18). Contemporary diversity of β -lactamases among Enterobacteriaceae in the nine U.S. census regions and ceftazidime-avibactam activity tested against isolates

- producing the most prevalent β -lactamase groups. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014;58 (2), pp.833-8.
12. Morrissey I, Hackel M, Badal R, et al.. (2013). A Review of Ten Years of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) from 2002 to 2011. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2013; 6, p.1335.
 13. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, & Jones RN. (2014). Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalised with pneumonia in US and European hospitals: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2009-2012. *Int J Antimicrob Agents*, 2014; 43, p.328.
 14. Gales AC, Castanheira M, Jones RN, & Sader HS. (2012). Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli isolated from Latin America: results from SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (Latin America, 2008-2010). *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2012; 73, p.354.
 15. Woerther PL, Burdet C, Chachaty E, & Andremont A. (2013). Trends in human fecal carriage of extended-spectrum β -lactamases in the community: toward the globalization of CTX-M. *Clin Microbiol Rev*, 2013; 26, p.744.
 16. Wiener J, Quinn JP, Bradford PA, et al. (1999). Multiple antibiotic-resistant *Klebsiella* and *Escherichia coli* in nursing homes. *JAMA*, 1999; 281, p.517.
 17. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, et al. (2012). Rate of transmission of extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae without contact isolation. *Clin Infect Dis*, 2012; 55, p.1505.
 18. Hilty M, Betsch BY, Bögli-Stuber K, et al.. (2012). Transmission dynamics of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in the tertiary care hospital and the household setting. *Clin Infect Dis*, 2012; 55, p.967.
 19. Madigan T, Johnson JR, Clabots C, et al. (2015). Extensive Household Outbreak of Urinary Tract Infection and Intestinal Colonization due to Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* Sequence Type 131. *Clin Infect Dis*, 2015 Jul 1;61(1), pp.5-12.
 20. Korzeniewska E, & Harnisz M. (2013). Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-positive Enterobacteriaceae in municipal sewage and their emission to the environment. *J Environ Manage*, 2013; 128, p.904.
 21. Simões RR, Poirel L, Da Costa PM, & Nordmann P. . (2010). Seagulls and beaches as reservoirs for multidrug-resistant *Escherichia coli*. . *Emerg Infect Dis*, 2010; 16, p.110.
 22. Poirel L, Potron A, De La Cuesta C, et al.. (2012). Wild coastline birds as reservoirs of broad-spectrum- β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in Miami Beach, Florida. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012; 56, p.2756.
 23. Reist M, Geser N, Hächler H, et al. (2013). ESBL-producing Enterobacteriaceae: occurrence, risk factors for fecal carriage and strain traits in the Swiss slaughter cattle population younger than 2 years sampled at abattoir level. . *PLoS One*, 2013; 8:e71725., p.:e71725.
 24. Hammerum AM, Larsen J, Andersen VD, et al. (2014). Characterization of extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* obtained

- from Danish pigs, pig farmers and their families from farms with high or no consumption of third- or fourth-generation cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* , 2014; 69, p.2650.
25. Ewers C, Bethe A, Semmler T, et al. (2012). Extended-spectrum β -lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. . *Clin Microbiol Infect* , 2012; 18, p.646.
 26. Poirel L, Nordmann P, Ducroz S, et al.. (2013). Extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* of sequence type ST274 in companion animals. *Antimicrob Agents Chemother* , 2013; 57, p.2372.
 27. Doi Y, Paterson DL, Egea P, et al. (2010). Extended-spectrum and CMY-type beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in clinical samples and retail meat from Pittsburgh, USA and Seville, Spain. *Clin Microbiol Infect* , 2010; 16, p.33.
 28. Kluytmans JA, Overdevest IT, Willemsen I, et al.. (2013). Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* from retail chicken meat and humans: comparison of strains, plasmids, resistance genes, and virulence factors. *Clin Infect Dis* , 2013; 56, p.478.
 29. Liebana E, Carattoli A, Coque TM, et al. (2013). Public health risks of enterobacterial isolates producing extended-spectrum β -lactamases or AmpC β -lactamases in food and food-producing animals: an EU perspective of epidemiology, analytical methods, risk factors, and control options. *Clin Infect Dis* , 2013; 56, p.1030.
 30. Calbo E, Freixas N, Xercavins M, et al. (2011). Foodborne nosocomial outbreak of SHV1 and CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae*: epidemiology and control. *Clin Infect Dis* , 2011; 52, p.743.
 31. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. (2004). International prospective study of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial Infections.. *Ann Intern Med* , 2004; 140, p.26.
 32. Jacoby GA, & Munoz-Price LS. (2012). The new beta-lactamases. *N Engl J Med* 2005; 352:380. Park YS, Adams-Haduch JM, Shutt KA, et al. Clinical and microbiologic characteristics of cephalosporin-resistant *Escherichia coli* at three centers in the United States.. *Antimicrob Agents Chemother* , 2012; 56, p.1870.
 33. Hernández, A, García-Vázquez, E, Hernández-Torres, A, Ruiz, J, Yagüe, G, Herrero, JA, & Gómez, J.. (2011). Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. (Consultado octubre 10 del 2015), de SEQ Sitio web: <http://seq.es/seq/0214-3429/24/2/garcia.pdf>
 34. Diaz, MA, Hernandez J, Rodriguez-Baño J, & Pascual, A.. (2009). *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles: segundo estudio multicéntrico (proyecto GEIH-BLEE 2006). *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 27(9), pp.503–510.

35. Velasco, M. Puerta, R. Mota, A. Canovas, J. Delgado-Iribarren, A. & Garcia, J.. (2009). Factores predictores de infección urinaria bacteriemia por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido. *Medicina Clinica*, 2010;134(9), pp.392-395.
36. Jimenez, A. Alvarado, A. Gomez, F. Carrero, G. & Fajardo, C.. (2014). Factores de riesgo asociados al aislamiento de *Escherichia coli* o *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en un hospital de cuarto nivel en Colombia. *Biomedica*, Vol. 34 (2014), pp.16-
<http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v34s1/v34s1a03.pdf>
37. Mendez-Fariño, Y. Caicedo-Ochoa, E. Guio-Guerra, S. Fernandez-Niño, D. Urrutia-Gomez, J. & Prieto, A.. (2016, Feb 28). Caracterización clínica de infecciones de vías urinarias producidas por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en Duitama (Colombia), durante 2010-2015. *Infectio*, 2015.12.001 , pp.1-5.
38. Zurita Jeannete, Resistencia Bacteriana en el Ecuador, capítulo 5: Betalactamasas, pag 87 – 105, 2010.
39. Lee, N. Lee, C. Huang, W. Tsui, K. (2012). Cefepime Therapy for Monomicrobial Bacteremia Caused by Cefepime-Susceptible Extended-Spectrum Beta-Lactamase–Producing Enterobacteriaceae: MIC Matters. *Clinical Infectious Diseases*, 56(4), pp.488–95
40. Siedner, N. Galar, A. Gomez-Suarez, B. Kubiak, D. (2014). Cefepime vs Other Antibacterial Agents for the Treatment of Enterobacter Species Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases*, 58(11), pp.1554–63.
41. Reuben, R. Ambrose, P. (2006). Extended-Spectrum b-Lactamases and Clinical Outcomes: Current Data. *Clinical Infectious Diseases* , 42:S, pp.164–72.
42. Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. (2013). Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum beta-lactamases and carbapenemases). *Expert Opin Pharmacother*. 14(2), pp.199-210.
43. Konstantinos, V. Giannoula, T. Petros, R. (2012). Carbapenems versus alternative antibiotics for the treatment of bacteraemia due to Enterobacteriaceae producing extended-spectrum b-lactamases: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* , 67, pp. 2793 –2803.
44. Falgas, M. Kastoris, A. Kapaskelis, A. (2010). Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* , 10(1), pp.43-50.
45. Oliva, M. Rekha, A. Yellin, A. Pasternak, J. (2005). A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections [Study ID Numbers: 3074A1-301-WW; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00081744]. *BMC Infect Dis*, 19;5, p.88.
46. Tumbarello, M. Trecarichi, E. Bassetti, M.. (2011). Identifying Patients Harboring Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Enterobacteriaceae on Hospital

ANEXOS

TABLAS CRUZADAS

TABLA # 1: ASOCIACIÓN DE EDAD ENTRE BLEE Y NO BLEE

		EDAD			Total	
		1	2	3		
TIPO	BLEE	Contaje	2	57	45	104
		% Total	0,4%	11,1%	8,7%	20,2%
	NO BLEE	Contaje	52	212	147	411
		% Total	10,1%	41,2%	28,5%	79,8%
	Total	Contaje	54	269	192	515
		% Total	10,5%	52,2%	37,3%	100,0%

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 2: ASOCIACIÓN DE EDAD ENTRE BLEE Y NO BLEE

Prueba del Chi Cuadrado

	Valor	Dif	Resultado
Chi cuadrado	10,530 ^a	2	,005
Radio	14,121	2	,001
Asociación Linear	6,784	1	,009
N of Valid Cases	515		

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 3: ASOCIACIÓN DE EDAD ENTRE BLEE Y NO BLEE

Coeficiente de Contingencia y P de Pearson

		Valor	Asymp. Std. Error	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Coeficiente Contingencia	,001			,978
Intervalo by Intervalo	Pearson's	,001	,044	,027	,978 ^c
Ordinal by Ordinal	Correlación Spearman	,001	,044	,027	,978 ^c
N de casos válidos		515			

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 4: ASOCIACIÓN ENFERMEDAD METABÓLICA ENTRE BLEE Y NO BLEE

		ENFERMEDAD METABÓLICA					Total	
		Ninguna	DM2	Hipotiroidismo	Litiasis Urinaria	IRC		
TIPO	BLEE	Contaje	63	19	3	9	10	104
		% Total	12,2%	3,7%	0,6%	1,7%	1,9%	20,2%
	NO BLEE	Contaje	393	7	6	4	1	411
		% Total	76,3%	1,4%	1,2%	0,8%	0,2%	79,8%
Total		Contaje	456	26	9	13	11	515
		% Total	88,5%	5,0%	1,7%	2,5%	2,1%	100,0%

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 5: ASOCIACIÓN ENFERMEDAD METABÓLICA ENTRE BLEE Y NO BLEE

Prueba del Chi Cuadrado

	Valor	df	Asymp.
Chi-cuadrado	111,120 ^a	4	,000
Ratio	87,414	4	,000
Asociación Linear	84,237	1	,000
N de Casos Válidos	515		

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 6: ASOCIACIÓN ENFERMEDAD METABÓLICA ENTRE BLEE Y NO BLEE

Coefficiente de Contingencia y P de Pearson

		Value	Asymp. Std. Error ^a	Approx. T ^b	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Coefficiente de Contingencia	,421			,000
Intervalo	Pearson's	-,405	,048	-10,028	,000 ^c
Ordina	Correlación Spearman	-,443	,051	-11,190	,000 ^c
N de Casos Válidos		515			

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 7: ASOCIACIÓN USO DE ANTIBIOTICOTERAPIA PREVIA ENTRE BLEE Y NO BLEE

			USO DE ATB PREVIO		Total
			No	Si	
TIPO	BLEE	Contaje	67	37	104
		% of Total	13,0%	7,2%	20,2%
	NO BLEE	Contaje	402	9	411
		% of Total	78,1%	1,7%	79,8%
Total	Contaje		469	46	515
	% of Total		91,1%	8,9%	100,0%

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

**TABLA # 8: ASOCIACIÓN USO DE ANTIBIOTICOTERAPIA PREVIA
ENTRE BLEE Y NO BLEE**

Prueba de Chi- Cuadrado

	Valor	df	Asymp. Sig.	Exact Sig.	Exact Sig.
Chi-cuadrado	113,739 ^a	1	,000		
Corrección de Continuidad	109,672	1	,000		
Ratio	88,009	1	,000		
Test Fisher				,000	,000
Asociación Linear	113,518	1	,000		
N de Casos Válidos	515				

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

**TABLA # 9: ASOCIACIÓN USO DE ANTIBIOTICOTERAPIA PREVIA
ENTRE BLEE Y NO BLEE**

Coefficiente de Contingencia y P de Pearson

		Valor	Asymp. Std.	Approx.	Approx. Sig.
Nominal	Coefficiente de Contingencia	,425			,000
Intervalo	Pearson's	-,470	,050	-12,059	,000 ^c
Ordinal	Correlación de Spearman	-,470	,050	-12,059	,000 ^c
N de Casos Válidos		515			

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

**TABLA # 10: ASOCIACIÓN TIPO DE ANTIBIOTICOTERAPIA
EMPLEADA ÚLTIMOS TRES MESES ENTRE BLEE Y NO BLEE**

		TIPO DE ATB			
		Ninguno	Quinolonas	Aminopeni/I BL	Cefalosporina s
TIPO	Contaje	65	23	7	6
	BLEE				
	% of Total	12,6%	4,5%	1,4%	1,2%
	Contaje	402	5	0	4
NO BLEE	% of Total	78,1%	1,0%	0,0%	0,8%

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

**TABLA # 11: ASOCIACIÓN TIPO DE ANTIBIOTICOTERAPIA EMPLEADA
ÚLTIMOS TRES MESES ENTRE BLEE Y NO BLEE**

Prueba del Chi- Cuadrado

	Valor	df	Asymp. Sig.
Chi-cuadrado	127,438 ^a	4	,000
Ratio	101,585	4	,000
Asociacion Linear	73,759	1	,000
N de Casos Válidos	515		

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

**TABLA # 12: ASOCIACIÓN TIPO DE ANTIBIOTICOTERAPIA EMPLEADA
ÚLTIMOS TRES MESES ENTRE BLEE Y NO BLEE**

Coefficiente de Contingencia y P de Pearson

		Valor	Asymp. Std.	Approx.	Approx. Sig.
Nominal	Coefficiente de Contingencia	,445			,000
Intervalo	Pearson's	-,379	,044	-9,271	,000 ^c
Ordinal	Correlación Spearman	-,486	,049	-12,598	,000 ^c
N de casos Válidos		515			

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

**TABLA # 13: ASOCIACIÓN ALTERACIÓN EN LA INMUNIDAD ENTRE
BLEE Y NO BLEE**

		ALT. INMUNIDAD		Total
		NO	SI	
TIPO	BLEE Contaje	98	6	104
	BLEE % Total	19,0%	1,2%	20,2%
	NO BLEE Contaje	410	1	411
	NO BLEE % Total	79,6%	0,2%	79,8%
Total	Contaje	508	7	515
	% Total	98,6%	1,4%	100,0%

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 14: ASOCIACIÓN ALTERACIÓN EN LA INMUNIDAD ENTRE BLEE Y NO BLEE

Prueba del Chi Cuadrado

	Valor	df	Asymp. Sig.	Exact Sig.	Exact Sig.
Chi-Cuadrado	18,903 ^a	1	,000	,000	,000
Corrección de continuidad.	15,006	1	,000		
Ratio	14,167	1	,000		
Test de Fisher					
Asociación Linear	18,866	1	,000		
N de casos válidos	515				

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 15: ASOCIACIÓN ALTERACIÓN EN LA INMUNIDAD ENTRE BLEE Y NO BLEE

Coefficiente de Contingencia y P de Pearson

		Valor	Asymp.	Approx.	Approx.
Nominal by Nominal	Coefficiente de Contingencia	,188			,000
Intervalo	Pearson's	-,192	,052	-4,421	,000 ^c
Ordina	Correlación Spearman	-,192	,052	-4,421	,000 ^c
N de casos válidos		515			

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

**TABLA # 16: ASOCIACIÓN HOSPITALIZACIÓN ÚLTIMOS 3 MESES
ENTRE BLEE Y NO BLEE**

		HOSPITALIZACIÓN ÚLTIMOS 3 MESES		Total
		NO	SI	
TIPO	BLEE Contaje	96	8	104
	BLEE % of Total	18,6%	1,6%	20,2%
	NO BLEE Contaje	408	3	411
	NO BLEE % of Total	79,2%	0,6%	79,8%
Total	Contaje	504	11	515
	% of Total	97,9%	2,1%	100,0%

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

**TABLA # 17: ASOCIACIÓN HOSPITALIZACIÓN ÚLTIMOS 3 MESES
ENTRE BLEE Y NO BLEE**

Prueba del Chi Cuadrado

	Valor	df	Asymp. Sig.	Exact Sig.	Exact Sig.
Chi-Square	19,248 ^a	1	,000	,000	,000
Correccion de continuidad	16,061	1	,000		
Ratio	14,476	1	,000		
Test de Fisher					
Asociación Linear	19,210	1	,000		
N de Casos Válidos	515				

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

**TABLA # 18: ASOCIACIÓN HOSPITALIZACIÓN ÚLTIMOS 3 MESES
ENTRE BLEE Y NO BLEE**

Coefficiente de Contingencia Y P de Pearson

		Valor	Asymp. Std.	Approx.	Approx.
Nominal by Nominal	Coefficiente de contingencia	,190			,000
Interval	Pearson's	-,193	,056	-4,463	,000 ^c
Ordinal	Correlación de Spearman	-,193	,056	-4,463	,000 ^c
N de casos válidos		515			

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 19: ASOCIACIÓN UCI ENTRE BLEE Y NO BLEE

			UCI		Total
			NO	SI	
TIPO	BLEE	Contaje	103	1	104
		% of Total	20,0%	0,2%	20,2%
	NO BLEE	Contaje	411	0	411
		% of Total	79,8%	0,0%	79,8%
	Total	Contaje	514	1	515
		% of Total	99,8%	0,2%	100,0%

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 20: ASOCIACIÓN UCI ENTRE BLEE Y NO BLEE

Prueba del Chi- Cuadrado

	Valor	df	Asymp. Sig.	Exact Sig.	Exact Sig.
Chi-cuadrado	3,960 ^a	1	,047	,202	,202
Corrección de Continuidad	,552	1	,457		
Ratio	3,207	1	,073		
Test de Fisher					
Asociación Linear	3,952	1	,047		
N de Casos Válidos	515				

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 21: ASOCIACIÓN UCI ENTRE BLEE Y NO BLEE

Coefficiente de Contingencia y P de Pearson

		Valor	Asymp. Std.	Approx.	Approx.
Nominal by Nominal	Coefficiente de contingencia	,087			,047
Interval	Pearson's R	-,088	,044	-1,994	,047 ^c
Ordinal	Correlación Spearman	-,088	,044	-1,994	,047 ^c
N de Casos Válidos		515			

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 22: ASOCIACIÓN EMPLEO DE Sonda Vesical entre BLEE y NO BLEE

		SONDA VESICAL		Total	
		NO	SI		
TIPO	BLEE	Contaje	98	6	104
		% Total	19,0%	1,2%	20,2%
	NO BLEE	Contaje	411	0	411
		%Total	79,8%	0,0%	79,8%
Total		Contaje	509	6	515
		%Total	98,8%	1,2%	100,0%

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 23: ASOCIACIÓN EMPLEO DE Sonda Vesical entre BLEE y NO BLEE

Prueba Chi- cuadrado

	Valor	df	Asymp. Sig.	Exact Sig.	Exact Sig.
Chi-Cuadrado	23,991 ^a	1	,000	,000	,000
Corrección de Continuidad	19,242	1	,000		
Ratio	19,480	1	,000		
Test Fisher					
Asociación Linear	23,944	1	,000		
N de Casos Válidos	515				

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 24: ASOCIACIÓN EMPLEO DE SONDA VESICAL ENTRE BLEE Y NO BLEE

Coefficiente de Contingencia y P de Pearson

		Valor	Asymp. Std.	Approx.	Approx.
Nominal	Coefficiente de Contingencia	,211			,000
Interval	Pearson's	-,216	,043	-5,007	,000 ^c
Ordinal	Correlación de Spearman	-,216	,043	-5,007	,000 ^c
N de casos Válidos		515			

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 25: ASOCIACIÓN USO DE CATÉTER DOBLE “J” ENTRE BLEE Y NO BLEE

			CATÉTER DOBLE J		Total
			NO	SI	
TIPO	BLEE	Contaje	102	2	104
		% Total	19,8%	0,4%	20,2%
	NO BLEE	Contaje	411	0	411
		% Total	79,8%	0,0%	79,8%
	Total	Contaje	513	2	515
		% Total	99,6%	0,4%	100,0%

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 26: ASOCIACIÓN USO DE CATÉTER DOBLE “J” ENTRE BLEE Y NO BLEE

Prueba del Chi- cuadrado

	Valor	df	Asymp. Sig.	Exact Sig.	Exact Sig.
Chi-Cuadrado	7,935 ^a	1	,005	,040	,040
Corrección de Continuidad	3,742	1	,053		
Ratio	6,430	1	,011		
Test Fisher'					
Asociación Linear	7,919	1	,005		
N de Casos Válidos	515				

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 27: ASOCIACIÓN USO DE CATÉTER DOBLE “J” ENTRE BLEE Y NO BLEE

Coefficiente de contingencia y P de Pearson

		Valor	Asymp. Std.	Approx	Approx.
Nominal	Coefficiente de Contingencia	,123			,005
Interval	Pearson's	-,124	,044	-2,833	,005 ^c
Ordinal	Correlación de Spearman	-,124	,044	-2,833	,005 ^c
N de Casos Válidos		515			

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

**TABLA # 28: ASOCIACIÓN USO DE CATETER
INTRA VENOSO ENTRE BLEE Y NO BLEE**

			CATETER INTRA VENOSO		Total
			NO	SI	
TIPO	BLEE	Contaje	93	11	104
		% Total	18,1%	2,1%	20,2%
	NO BLEE	Contaje	408	3	411
		% Total	79,2%	0,6%	79,8%
	Total	Contaje	501	14	515
		% Total	97,3%	2,7%	100,0%

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

**TABLA # 29: ASOCIACIÓN USO DE CATETER INTRA VENOSO ENTRE
BLEE Y NO BLEE**

Prueba del Chi Cuadrado

	Valor	df	Asymp. Sig.	Exact Sig.	Exact Sig.
Chi-Cuadrado	30,432 ^a	1	,000	,000	,000
Corrección Continuidad	26,822	1	,000		
Ratio	22,845	1	,000		
Test Fisher					
Asociación Linear	30,372	1	,000		
N de Casos Válidos	515				

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

TABLA # 30: ASOCIACIÓN USO DE CATETER INTRAVENOSO ENTRE BLEE Y NO BLEE

Coefficiente de Contingencia y P de Pearson

		Valor	Asymp. Std.	Approx.	Approx.
Nominal	Coefficiente de Contingencia	,236			,000
Intervalo	Pearson's R	-,243	,054	-5,676	,000 ^c
Ordinal	Correlación Spearman	-,243	,054	-5,676	,000 ^c
N de Casos Válidos		515			

Autor: Flores Gabriela. Factores de riesgo asociados a infección de vías urinarias por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes del Hospital Metropolitano de Quito, Ecuador en el periodo de junio a noviembre del 2015”

8.7 Nutrición Parenteral Total

9. Ha estado hospitalizado durante los últimos 3 meses?

Sí

No

10. Si lo hizo, permaneció en Unidad de Cuidados Intensivos?

Sí

No

Cuánto tiempo?

11. Ha sido sometido a algún procedimiento quirúrgico en los últimos 3 meses?

Si

No

Cual ?.....

12. Es portador de yeyunostomía o gastrostomía?

Sí

No

13. Indicar la clase de bacteria que fue cultivada:

E. coli

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella Oxytoca

Otro

14. Marcar los antibióticos a los que la bacteria cultivada mostró sensibilidad:

Ampicilina		Colistina	
Gentamicina		Ofloxacina	
Cloranfenicol		Cefalotina	
Ceftriaxona		Trimetoprim/sulfametoxazol	
Ciprofloxacino		Acido Nalidixico	
Amikacina		Nitrofurantoína	
Cefotaxima		Tetraciclina	
Carbenicilina		Ampicilina/sulbactam	
Imipenem		Amoxicilina/ ac clavulánico	
Ceftazidima		Cefuroxima	
Meropenem		Cotrimoxazol	
Aztreonam		Cefoxitina	
Cefoperazona/sulbactam		Cefazolina	
Piperacilina/tazobactam		Norfloxacina:	
Cefepime		Cefixima:	
Fosfomicina		Piperacilina	
Cefotaxima/ac clavulánico		Ceftazidima/ac.clavulánico	
Levofloxacino		Ticarcilina	